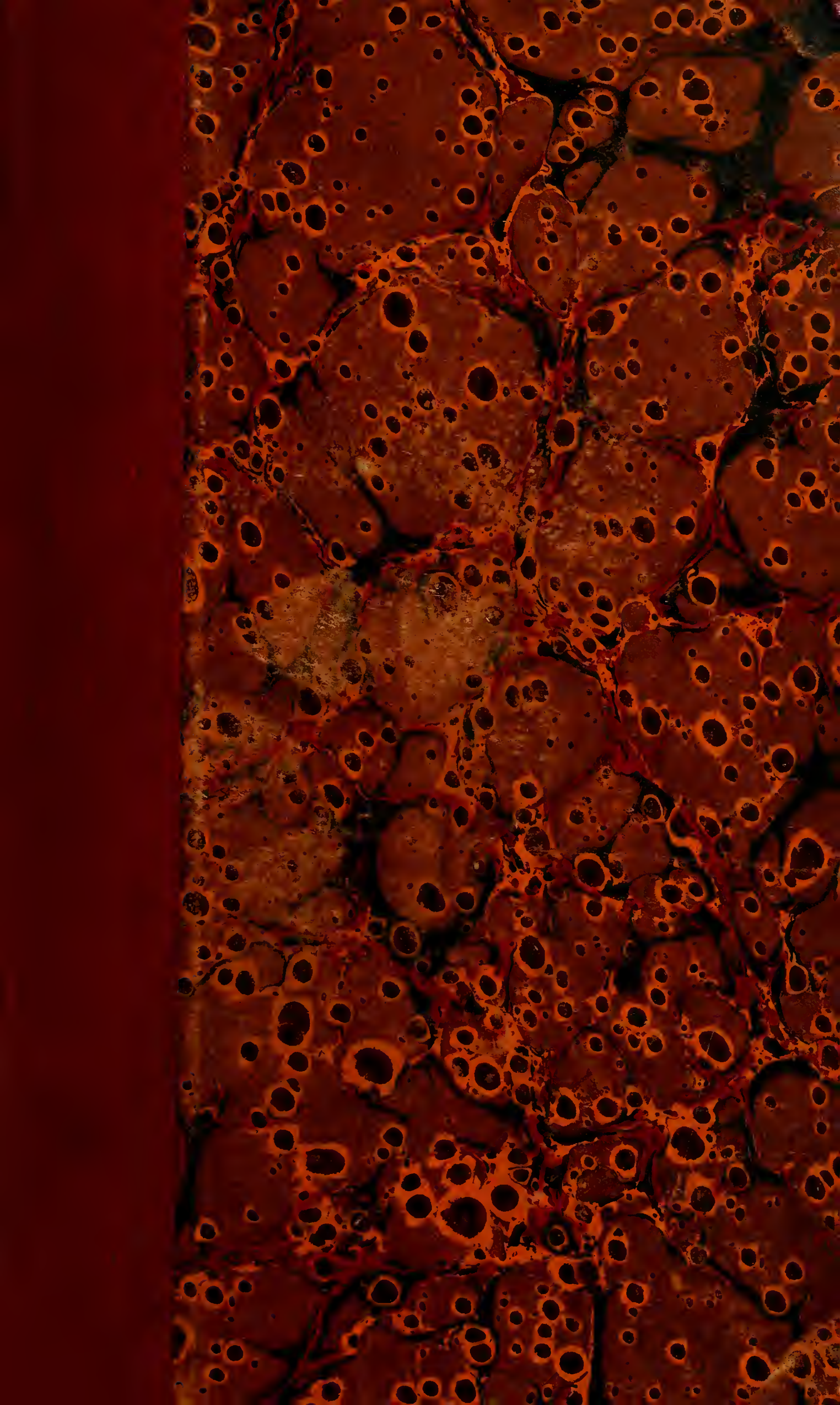


A

ROTHÉRAPIE

HISTORIQUE. ÉTAT ACTUEL

BIBLIOGRAPHIE

PAR

Le Docteur Jules HÉRICOURT

CHEF-ADJOINT DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (PRIX LOUIS, SÉROTHÉRAPIE, 1898)

PARIS
J. RUEFF, ÉDITEUR
106, BOULEVARD S^T-GERMAIN, 106

1899

AU PROFESSEUR CHARLES RICHET

Cher Ami, puisque tu m'as associé aux travaux dont ce livre rappelle l'origine et montre le développement, laisse-moi inscrire ton nom à cette première page, pour dire ma reconnaissance et notre vieille amitié.

J. Héricourt.

Décembre 1898.

PRÉFACE

Ce livre n'est pas un exposé didactique de la sérothérapie ; il n'est ni un traité de thérapeutique spéciale, ni un manuel de technique expérimentale.

Il est seulement un chapitre d'histoire de la médecine.

Dix années se sont écoulées depuis le jour — c'était en 1888 — où Charles Richet et l'auteur de ce livre faisaient ces heureuses expériences qui devaient établir — on l'a reconnu depuis — la base expérimentale et le principe scientifique de la méthode sérothérapique.

Après une courte période de scepticisme, il se faisait bientôt une éclosion surprenante d'études similaires : les laboratoires n'étaient plus occupés qu'à des expériences de sérothérapie ; puis les applications de la méthode à la thérapeutique

de l'homme allaient se multipliant et se généralisant ; et bientôt la sérothérapie était entrevue et proclamée comme la médication de l'avenir...

Cette période des tâtonnements, des premiers efforts et des premiers succès, ce développement inespéré et touffu d'une idée expérimentale et sa prise de possession de la pratique médicale, voilà ce que nous voulons fixer dans les pages qui vont suivre et qui diront l'histoire de la sérothérapie dans ses dix premières années.

A cette période d'heureuse jeunesse, puisse succéder une période de féconde maturité.

Ceux qui liront ces pages maintenant y trouveront peut-être quelques suggestions pour l'avenir ; et quand cet avenir sera devenu le présent, il y aura peut-être encore quelque curiosité à refaire cette première étape avec des explorateurs laissés bien loin déjà dans l'oubli.



LA SÉROTHÉRAPIE

INTRODUCTION

LES ORIGINES DE LA SÉROTHÉRAPIE

APERÇU HISTORIQUE

En remontant aussi loin que possible dans le passé pour retrouver quelque fait se rapportant à l'hématothérapie — d'où est sortie la sérothérapie, nous ne pouvons trouver que la transfusion du sang, dont la première tentative date du XVIIe siècle et est attribuée à Denis, qui essaya de guérir un fou, en lui transfusant du sang d'agneau.

Cette thérapeutique, que l'on pourrait regarder comme tout à fait fantaisiste si l'on ignorait que l'animal transfuseur avait été choisi *quia agnus Dei*, n'a évidemment qu'un très lointain rapport avec l'hématothérapie d'immunisation, qui a pour but d'apporter aux organismes un élément chimique qui leur manque, à l'état normal, et qui soit capable

de s'opposer au développement de telle ou telle maladie infectieuse.

On en peut dire autant des transfusions ayant pour but de remédier à l'hémorragie, à l'anémie, aux empoisonnements divers, et dans lesquelles l'apport d'un sang nouveau est destiné à suppléer au sang qui fait défaut chez l'animal transfusé.

Les expériences faites par Raynaud, en 1877, sur la transmission de la vaccine par l'intermédiaire du sang, paraissent au premier abord avoir un rapport plus étroit et plus direct avec l'hématothérapie, et l'on a même cru pouvoir faire remonter à ces expériences l'origine même de la sérothérapie.

Or, qu'avait fait Raynaud ? Dans le cours de recherches sur les effets pathogéniques de la transfusion, il avait introduit, dans la jugulaire d'une génisse, 150 grammes de sang fourni par une autre génisse en pleine éruption vaccinale, et vingt-huit jours après cette opération, il constatait que la première génisse était réfractaire à une inoculation de Cow-pox.

La transfusion du sang vaccinal avait donc produit l'immunité chez l'animal récepteur de ce sang.

Raynaud, frappé de ce résultat, fit alors quelques essais pour transférer, si possible, chez des enfants, par le sang de génisses ayant fait du cow-pox, l'im-

munité vaccinale. Mais il n'obtint que des résultats absolument négatifs [1].

Il est facile de voir que l'unique expérience de Raynaud est en réalité très différente des expériences d'hématothérapie telles que nous les comprenons aujourd'hui ; car l'auteur avait pris comme animal transfuseur un animal en pleine évolution d'une infection aiguë, et par conséquent il avait introduit, avec son sang, les agents animés, les microbes de la vaccine, lesquels, évoluant chez l'animal transfusé, avaient alors produit, chez lui, l'immunité constatée après la transfusion.

En réalité, c'est Charles Richet qui, en 1881, formula le premier, dans son cours d'agrégé de physiologie à la Faculté de médecine de Paris, cette idée, que l'injection du sang de mouton algérien, — démontré réfractaire au charbon par M. Chauveau, — à un mouton français, pourrait peut-être rendre ce dernier rebelle à l'infection charbonneuse.

L'expérience fut faite quelque temps plus tard par M. Rondeau, alors préparateur de M. Richet, et d'ailleurs un peu autrement qu'elle avait été indiquée. M. Rondeau, en effet, injecta à un mouton

1. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 5 mars 1877; et *Revue mensuelle de médecine et de chirurgie*, 1877, t. I, p. 427.

français du sang de chien, animal reconnu relativement réfractaire au charbon, et inocula ensuite le charbon au mouton transfusé.

Cette expérience échoua ; le mouton mourut. La seule conclusion à tirer de ce fait — s'il était permis de tirer une conclusion générale d'une seule expérience —, c'était que le sang des animaux réfractaires, transfusé à des animaux non réfractaires, ne leur conférait aucune immunité.

Aussi bien, cette expérience ne fut-elle publiée que beaucoup plus tard (à la *Société de Biologie*, dans sa séance du 20 novembre 1890), et après que la démonstration contraire de l'efficacité de l'hématothérapie venait précisément d'être apportée.

Cependant toute une série d'expériences, faites dans une direction assez voisine de l'hématothérapie, avaient été publiées de 1884 à 1887.

En 1884, un élève de Schmidt, à Dorpat, M. Grohmann, montrait que le plasma sanguin, sans intervention de globules blancs ou rouges, exerçait une action défavorable sur la vie des microrganismes. L'auteur avait constaté que la bactéridie charbonneuse perdait de sa virulence à l'égard des lapins, si on la mettait en contact avec le plasma du sang de chien [1].

1. La thèse de M. Grohmann est citée par M. Lubarsh :

Trois années plus tard, en 1887, un médecin hongrois, M. Fodor, dans une communication faite à l'Académie hongroise des sciences de Budapest, le 21 juin, établissait que le sang a la propriété de détruire les bactéries ; et il opposait cette puissance chimique du sang à l'ingénieuse théorie de M. Metchnikoff sur la phagocytose, et aussi à une autre théorie de M. Wyssokovitch, qui attribuait au foie et à la rate la propriété de détruire les microbes injectés dans le système circulatoire.

L'année suivante M. Nuttall, élève de Flugge, dans un travail important, démontrait, avec plus de relief que ne l'avaient fait ses prédécesseurs, MM. Grohmann et Fodor, cette puissance bactéricide du sang[1] ; mais le but de ce travail était toujours de combattre l'opinion de M. Metchnikoff sur la phagocytose, et il ne semble pas que l'auteur ait fait quelque expérience *in vivo*, ni même qu'il ait proposé d'en faire. Il visait seulement cette question de bactériologie générale : *comment les microbes meurent-ils dans le sang où on les a injectés?*

Question assez différente de cette autre : *Le sang*

Ueber die Bakterienvernichtenden Eigenschaften der Blutes, *Centralb. für Bakt.*, 26 octobre 1889, t. VI, p. 481.

1. *Bakterien feindiche Einflüsse des thierischen Korpers*, in *Zeitsch. für Hygiene*, 1888, t. IV, p. 353.

d'un animal réfractaire ou immunisé confère-t-il l'état d'immunité ?

***

La première réponse expérimentale positive qui ait été faite à cette question se trouve dans une note présentée le 5 novembre 1888, à l'Académie des Sciences, par Charles Richet et Jules Héricourt, note ayant pour titre : *De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère.*

Voici par quelle série d'expériences nous avions été conduits à cette démonstration de l'hématothérapie.

Dans une tumeur cancéreuse d'un chien, nous avions, quelques mois auparavant, isolé un microrganisme voisin du *Staphyloccocus pyogenes albus*, dont il différait surtout par une très grande virulence pour le lapin, chez lequel il provoquait des accidents septiques très graves, alors qu'il était à peu près inoffensif pour le chien. En raison de son action chez le lapin, nous l'avions baptisé du nom de *Staphylococcus pyosepticus.*

Puisque le chien était à peu près réfractaire à ce microbe, ne pourrait-on pas, en transfusant le sang de cet animal au lapin, rendre celui-ci également réfractaire ?

C'est l'expérience que nous fîmes, d'abord en pratiquant la transfusion par la voie veineuse — qui échoua, puis en employant la voie intra-péritonéale, qui fut bien tolérée ; et nous eûmes la satisfaction de voir survivre les lapins tranfusés, alors que les lapins témoins étaient rapidement tués par le *Staphylococcus pyosepticus*.

Voici d'ailleurs, à titre de document, le texte de notre communication du 5 novembre 1888, dans sa partie expérimentale :

« Le 4 octobre, sept lapins sont inoculés avec 4 gouttes d'une culture de *St. pyosepticus*. Six ont reçu, 48 heures auparavant, du sang de chien dans le péritoine. Le témoin meurt moins de 20 heures après l'inoculation. Des 6 autres, 3 meurent : l'un 50 heures, l'autre 70 heures, l'autre 90 heures après l'inoculation ; les trois autres survivent.

« Pour expliquer l'inconstance apparente de ce résultat, il faut remarquer que le sang transfusé a été pris à deux sources différentes : 1° sang d'un chien intact ; — les lapins qui avaient reçu ce sang n'ont pas résisté à l'inoculation ; 2° sang d'un chien ayant subi quelques mois auparavant des inoculations de *St. pyosepticus* ; les trois lapins qui avaient reçu ce sang ont tous trois résisté à l'inoculation du *St. pyosepticus*.

« Il nous semble donc assez probable que le sang de chiens inoculés précédemment avec le *St. pyosepticus*, puis absolument guéris, confère une immunité plus complète que le sang des chiens intacts..... »

Et nous terminions par la proposition suivante, qui résumait notre pensée, et dont les expériences ultérieures, dues à d'autres observateurs et à nous-mêmes, devaient démontrer l'exactitude :

« Cette influence du sang de chien, donnant aux lapins une sorte d'immunité pour les maladies auxquelles résiste le chien, s'étend peut-être à d'autres maladies (le charbon, la tuberculose,...). Nous poursuivons nos recherches dans ce sens. »

Il paraît difficile, après cette citation, qu'on nous refuse, non seulement d'avoir démontré, par un premier exemple, que *le sang des animaux réfractaires ou immunisés contient des principes qui donnent l'immunité ;* mais encore d'avoir, par une généralisation assez légitime, établi sur une première base expérimentale le principe même de l'hématothérapie, et par suite de la sérothérapie.

*
* *

Il n'est cependant pas superflu de constater encore que nos expériences, communiquées en 1888 à l'*Académie des sciences* et à la *Société de Biologie*, précèdent

de deux années les expériences de MM. Behring et Kitasato[1], à qui l'on a généralement attribué la découverte de l'hématothérapie.

Cette opinion, que MM. Behring et Kitasato ont découvert l'hématothérapie, est d'autant plus surprenante que, de novembre 1888 à décembre 1890, date du premier travail de ces deux auteurs, d'autres expériences ont été faites par nous, et par d'autres encore, qui sont venues développer et compléter le principe établi dans notre note du 5 novembre 1888.

Ainsi, le 23 février 1889, à la *Société de Biologie*, — un an et demi avant MM. Behring et Kitasato — nous démontrions, Charles Richet et moi, que la transfusion péritonéale de sang de chien normal confère aux lapins, contre la tuberculose aviaire, une demi-immunité.

Au cours d'une discussion qui fut alors engagée sur ce sujet à la *Société de Biologie*, M. Dastre ayant demandé s'il s'agissait, dans notre idée, d'une suralimentation par le sang transfusé, M. Richet lui répondit que cette opinion lui paraissait inadmissible, par cette raison bien simple que le sang ne contient,

1. Behring et Kitasato : *Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Thieren*, in *Deutsche med. Wochenschrift*, n° 49, p. 1113, 1890.

par kilo, que 200 grammes de parties solides, et qu'en injectant le 1er octobre, par exemple, 50 grammes de sang à un lapin, on ne lui donne en réalité que 10 grammes de matières solides, ce qui, au point de vue de l'alimentation, est absolument négligeable, si on inocule à ce lapin, le 31 octobre, une culture tuberculeuse virulente.

Le 31 mai et le 7 juin 1890, toujours à la *Société de Biologie*, nous présentions, Charles Richet et moi, une nouvelle expérience, encore améliorée, sur le même sujet.

Notons qu'entre notre première communication sur la tuberculose (23 février 1889) et cette deuxième communication (31 mai 1890), une application directe de l'hématothérapie à la thérapeutique humaine avait été tentée par MM. Bertin et Picq, de Nantes.

Ces auteurs avaient même déposé le 19 janvier 1890, à l'Académie de médecine, un pli cacheté, dont il ne fut d'ailleurs donné connaissance que le 9 septembre suivant, et dans lequel ils indiquaient que « la chèvre, animal réfractaire, doit servir de sujet pour rendre réfractaires à la tuberculose, développée expérimentalement, certains animaux susceptibles de contracter facilement cette tuberculose par voie d'injection. »

C'était précisément ce que nous avions indiqué nous-mêmes dès février 1889. Au lieu de prendre le chien comme animal transfuseur, MM. Bertin et Picq désignaient la chèvre. Dans leurs expériences, au lieu de prendre le lapin comme animal transfusé, ils avaient choisi le cobaye.

A vrai dire, leur première expérience, paraît avoir été commencée seulement le 13 janvier 1890, c'est-à-dire quelques jours seulement avant que leur pli cacheté ait été déposé à l'Académie.

***

Mais déjà le principe de l'hématothérapie était appliqué à d'autres traitements qu'à celui de la tuberculose. MM. Bouchard et Charrin, expérimentant avec l'infection pyocyanique, concluaient que « la transfusion du sang de chien n'a pas réalisé, contre cette infection, une vaccination complète, mais semble néanmoins avoir modifié la résistance dans un sens favorable. »

Dans la note qui présentait cette expérience [1], M. Charrin faisait en outre remarquer que le sérum avait les mêmes effets que le sang total. C'est

1. Charrin : *Réflexions à propos de la communication de M. Richet ;* in *Bulletin de la Société de Biologie*, 7 juin 1890, p. 331.

là assurément un fait important, qui devait permettre la transformation de l'hématothérapie, d'une application au malade assez difficile, en sérothérapie, méthode beaucoup plus simple et plus élégante.

Le mérite de cette transformation ne revient donc pas non plus à M. Behring.

Enfin, avant d'arriver au travail de MM. Behring et Kitasato, il est juste de mentionner un important mémoire de deux savants japonais, MM. Ogata et Jasuhara, rédigé en juin 1890, à Tokyo, mais que nous ne pûmes connaître que par un compte-rendu donné par M. Lœffler, au commencement de 1891, dans *Centralblatt für Bakter. und Parasit.* 1891, nº 1, page 25.

Dans ce travail, il était question de l'influence du sang, ou plutôt du sérum d'un animal réfractaire, injecté à un autre animal, non pas avant l'infection, comme vaccin, mais après l'infection, comme traitement. C'était la réalisation d'un nouveau progrès, dont l'importance, au point de vue de la thérapeutique de l'homme et de l'action proprement médicale, était considérable.

Les auteurs démontraient que des souris, inoculées avec la bactéridie charbonneuse, peuvent guérir, si on leur injecte, après cette inoculation, quelques gouttes de sérum de grenouille ou de chien.

Nous avions montré que le sang d'un animal réfractaire vaccine. MM. Ogata et Jasuhara prouvaient que ce sang, non seulement vaccine, mais encore guérit. C'est là un point capital, et qui donne au travail des expérimentateurs japonais une valeur prépondérante.

Enfin, en novembre 1890, nous faisions connaître, avec Charles Richet, une nouvelle série d'expériences sur la tuberculose ; expériences qui, en réalité, n'étaient que l'application du principe contenu dans notre première notice, principe que nous disions parfois, *brevitatis causâ*, de « la double réfraction ou de la double immunité », et traduit par cette double observation : que si le sang d'un chien normal préservait, dans une certaine mesure, les lapins contre la tuberculose, le sang d'un chien tuberculisé les préservait plus efficacement encore [1].

L'expérience ne portait que sur huit lapins, mais elle était assez concluante ; car, sur trois témoins, il y avait trois morts avec une survie moyenne de vingt-huit jours ; sur deux lapins transfusés avec du sang simple, l'un mourait au quarante-quatrième jour, l'autre était vivant le soixante-deuxième jour ; et les trois autres lapins transfusés avec du sang

1. *Bulletin de la Société de Biologie*, 15 novembre 1890 ; *Semaine médicale*, 1890, p. 426.

tuberculeux étaient tous vivants le soixante-deuxième jour.



Fig. 1.

Comparaison : des lapins témoins (3) qui sont tous morts ; des lapins transfusés au sang simple (2) dont un est mort et dont l'autre va en diminuant de poids, et des transfusés au sang tuberculeux (3), qui survivent tous, et dont le poids augmente.

Nous pouvions alors formuler ainsi le principe de la double immunité : « Renforcer l'immunité naturelle par une inoculation virulente, et transfuser aux animaux sensibles à l'infection ce sang doublement réfractaire. »

En parlant de la transfusion, le 15 juin 1890,

nous avions déjà dit : « Il s'agit là d'une méthode générale pour conférer l'immunité, et peut-être devrait-on la formuler ainsi : En transfusant à un animal susceptible d'infection le sang d'un animal réfractaire, on rend le transfusé réfractaire à son tour, comme l'était le transfuseur lui-même. »

***

En décembre 1890, alors qu'il était établi par les diverses expériences que nous venons de relater :

1° Que le sang d'un animal réfractaire confère l'immunité ;

2° Que l'immunité est plus complète si l'animal réfractaire a été vacciné au préalable ;

3° Que le sérum a les mêmes effets que le sang ;

4° Que le sérum des réfractaires, non seulement protège contre la maladie, avant infection, mais encore guérit quand l'infection a déjà commencé son cours,

parut le travail de MM. Behring et Kitasato.

Il est de stricte justice de noter ici que tous les travaux antérieurs au leur, sont absolument passés sous silence par ces deux auteurs.

Ce n'est que deux ans plus tard, dans une brochure intitulée : « *Das Tetanus Heilserum* » (Thieme, Leipzig, 1892), que M. Behring s'est décidé à men-

tionner nos recherches. Encore ne paraît-il les connaître que par le discours de M. Bouchard sur « Les prétendues vaccinations par le sang » (*R. Virchow's Festschrift*, t. III, p. 1-27) ; et, passant complètement sous silence les expériences démonstratives faites avec le *St. pyosepticus*, ne mentionne-t-il avec complaisance que les effets insuffisants et incomplets de l'hématothérapie dans la tuberculose.

M. Behring croit pouvoir caractériser la transfusion, dans ce cas, en disant que c'est un simple procédé de suralimentation (*Ernährungsheilmethode*), tandis qu'au contraire nous avions précisé, dès 1888, qu'il s'agissait là, dans notre esprit, d'une méthode générale d'immunisation, (*Revue Scientifique* du 10 novembre 1888, page 617).

Voici d'ailleurs l'opinion finale de M. Behring sur nos travaux : « Je n'aurais pas, dit-il, parlé de pareilles recherches, s'il ne se trouvait, même parmi nous, des personnes incapables de distinguer des travaux de science expérimentale — (il veut dire les siens) — et des assertions qui dérivent de considérations surannées de philosophie naturelle [1] — (il veut dire les nôtres). »

1. « Wenn es nicht auch bei uns noch immer Leute gäbe die experimentell begründete Arbeiten von solchen aus naturphilosophischen Erwägungen hervorgegangenen Behauptungen nicht zu unterscheiden vermögen. »

Ainsi, quatre années d'études persévérantes dans le Laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Paris, le sacrifice de deux ou trois cents chiens et de cinq ou six cents lapins, voilà ce que M. Behring appelle des spéculations de philosophie ! (1).

Passons.

Il est incontestable que le mémoire de MM. Behring et Kitasato avait une grande importance.

D'abord, il consacrait l'extension de la méthode d'immunisation par le sérum à deux nouvelles maladies infectieuses, le tétanos et la diphtérie ; puis il tendait à démontrer que la propriété immunisante du sang des animaux vaccinés est une propriété d'ordre chimique, quelque chose comme la neutralisation d'un poison sécrété par les microbes infectieux; enfin il donnait une façon de déterminer avec précision les doses auxquelles le sérum est actif ou inactif.

Disons de suite que la théorie, formulée par M. Behring, de l'action antitoxique du sérum, très simple et très séduisante, si elle a été pour beaucoup, au début, dans le succès de la méthode, ne paraît pas cependant avoir reçu la consécration des expériences

1. Dans une notice : *A propos de l'immunité par le sang*, M. G. Fraenkel (*Hygienische Rundschau*, 15 janvier 1893, p. 86), établit très justement la priorité de nos recherches sur celles de M. Behring.

de sérothérapie, si nombreuses, qui ont suivi les recherches sur le tétanos et sur la diphtérie.

Dans le cours de cette étude, nous aurons en effet, presque à chaque pas, à noter que les sérums immunisants n'ont pas d'action antitoxique immédiate, directe, et qu'ils paraissent plutôt agir, conformément aux vues de M. Metchnikoff, en exerçant sur les phagocytes une action excitante d'activité et de défense.

Assurément c'est encore là, en dernière analyse, une action chimique ; mais ce n'est pas l'action chimique élémentaire, directe, formulée dès le début par les auteurs de la doctrine de l'antitoxie.

Quoi qu'il en soit, les expériences de MM. Behring et Kitasato, très probantes, très élégantes aussi, déterminèrent une vive impulsion dans les recherches spéciales de sérothérapie, et les travaux allèrent dès lors se multipliant.

*
* *

Il n'est pas non plus inutile, pour fixer un point d'histoire, de rappeler ici que, vraisemblablement, la première application de l'hématothérapie à l'homme a été faite le 3 décembre 1890, par MM. Bertin et Picq, de Nantes, sous la forme de transfusion de sang de chèvre à un phtisique ; et que la première injec-

tion sérothérapique est sans doute celle que je fis, le 6 décembre 1890, sous la forme d'une injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de sérum de chien, à un phtisique également.

A partir de ce jour, de nombreuses injections de sérum furent pratiquées par quelques médecins de nos amis.

Les premiers résultats obtenus avaient été, comme nous le montrerons par la suite, des plus encourageants. Ils furent d'ailleurs publiés à cette époque.

Nous donnons dès maintenant, pour en finir avec cet historique, l'indication des principaux mémoires produits sur ce sujet, dans cette phase de la sérothérapie qui a passé inaperçue du plus grand nombre des savants et des médecins.

C'est à l'occasion de ces premiers essais d'application de la sérothérapie à la médecine de l'homme que nous avons fait à la *Société de Biologie*, dans sa séance du 17 janvier 1891, une communication sur la technique pour obtenir du sérum pur et rendre son emploi maniable.

Dans cette note se trouve mentionnée, pour la première fois, comme accident possible du traitement sérothérapique, la production d'une urticaire spéciale, l'urticaire sérothérapique.

***

Les observations des médecins qui ont appliqué les premiers le traitement sérothérapique, ont été données dans les publications suivantes :

Héricourt, Langlois et Saint-Hilaire : Effets thérapeutiques des injections de sérum de chien chez l'homme dans le cours de la tuberculose (*Société de Biologie*, 24 janvier 1891).

Lépine : Sur l'application à l'homme de la méthode de traitement de la tuberculose de Héricourt et Richet (*Semaine médicale*, 21 janvier 1891).

Coupard et Saint-Hilaire : Le sérum de sang de chien dans le traitement de la tuberculose chez l'homme (*2e Congrès pour l'étude de la tuberculose*, séance du 28 juillet 1891).

Semmola : Valeur thérapeutique du sérum de chien dans le traitement de la tuberculose (*2e Congrès pour l'étude de la tuberculose*, séance du 28 juillet 1891).

Vidal : Injections de sérum de chien dans la tuberculose (*2e Congrès pour l'étude de la tuberculose*, séance du 29 janvier 1891).

Le Ray (A.) : Contribution à l'étude de l'hématothérapie (*Thèses de Paris*, 1891).

Laborie (A.) : Le sérum de sang de chien (*Thèses de Paris*, 1891).

Feulard : Sur la valeur thérapeutique du sérum de chien (*Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, juillet 1891).

Pinard : Premiers documents pour servir à l'histoire des injections de sérum de chien pratiquées chez les enfants nouveau-nés issus de tuberculeuses ou nés en état de faiblesse congénitale (*Annales de gynécologie*, novembre 1891).

Kirmisson : Le sérum de sang de chien dans la péritonite tuberculeuse. (*2e Congrès pour l'étude de la tuberculose*, séance du 28 juillet 1891).

Delangle : Etude sur les propriétés thérapeutiques du sérum (*Thèses de Paris*, 1891).

LIVRE PREMIER

LES SÉROTHÉRAPIES

L'aperçu historique que nous avons donné dans le chapitre précédent laisse le lecteur à l'année 1890.

Mais le succès de la nouvelle méthode de traitement sortie des laboratoires a dépassé toutes les prévisions, et dans les années qui ont suivi cette première phase, toute expérimentale, les applications à la thérapeutique des maladies de l'homme se sont multipliées, en même temps que la méthode elle-même se généralisait, et sortait de son domaine primitif des maladies infectieuses, pour être portée dans celui des envenimations et des intoxications.

L'évolution même de la théorie des infections comportait cette extension. L'action des microbes est maintenant conçue de façon tout autre qu'au début de la doctrine pastorienne. On admet que l'agent infectieux agit, non par sa présence, en désorganisant mécaniquement les tissus, mais par les produits toxiques qu'il sécrète au sein des organes.

La chimie s'est emparée de la pathologie ; les infections sont maintenant considérées comme des intoxications.

Il était donc légitime d'essayer, sur les maladies regardées depuis longtemps comme des *toxémies*, telles que les envenimations, et sur les intoxications proprement dites, les effets de la sérothérapie.

Sur ce terrain, si agrandi qu'il embrasse maintenant la pathologie interne tout entière, les recherches se sont donné libre cours ; et les résultats, s'ils n'ont pas toujours répondu aux espérances, n'en offrent pas moins, à côté de succès incontestés déjà, nombre de faits, soit très encourageants au point de vue de la pratique, soit d'un grand intérêt au point de vue de la science pure.

Dans l'exposé qui va suivre de ces multiples sérothérapies et de leur état actuel, nous n'avons ni la prétention ni l'intention de résumer tous les travaux publiés sur cette question.

Cette littérature spéciale est aujourd'hui si riche que plusieurs volumes n'y suffiraient pas.

Nous avons donc dû nous borner à mentionner les travaux qui ont eu le mérite d'inaugurer les nouveaux sujets et ceux qui leur ont apporté les plus importantes contributions.

La bibliographie qui termine ce travail comblera

suffisamment, pensons-nous, les lacunes que comporte ce plan, et donnera une idée assez exacte du grand mouvement de recherches suscité par la nouvelle méthode thérapeutique.

Cette bibliographie, que nous nous sommes efforcé de faire complète pour tous les travaux de laboratoire et les premières applications à la médecine humaine, ne comprend cependant pas les très nombreuses notices cliniques auxquelles a donné lieu la sérothérapie antidiphtérique à ses débuts.

Il s'agit ici, en effet, d'une question aujourd'hui jugée. La sérothérapie antidiphtérique a pris sa place définitive dans la science et dans la pratique, et il n'y a plus d'intérêt à rapporter les multiples observations qui ont marqué son entrée dans la pratique médicale courante.

Quant à l'ordre suivi dans l'exposé des diverses sérothérapies, il nous a paru que l'ordre logique était l'ordre historique, comme étant capable de mieux rendre compte des hésitations de la méthode et des lacunes des expériences. Cet ordre, en tout cas, comporte les redites les moins nombreuses.

Nous nous sommes efforcé de nous y conformer dans la mesure du possible.

CHAPITRE I

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA TUBERCULOSE

Aussitôt en possession de la nouvelle méthode d'immunisation que nous avaient donnée nos expériences avec l'infection pyoseptique, nous pensâmes à l'appliquer à quelqu'une des maladies de l'homme, parmi les plus fréquentes et les plus graves.

Ainsi que l'a raconté Charles Richet, dans son discours au Congrès de l'Association médicale britannique, à Montréal (1897), la question fut alors débattue entre nous, de savoir si nous nous attaquerions au charbon, à la diphtérie ou à la tuberculose.

Le charbon fut d'abord rejeté, à cause de sa rareté chez l'homme. Richet penchait pour la diphtérie ; mais, faisant valoir les conditions défectueuses du laboratoire où nous étions alors provisoirement installés, — et où les expériences se fussent faites dans une salle commune, sans chenil pour les animaux, avec un personnel insuffisant — j'insistai sur l'imprudence de manier la diphtérie dans un tel milieu.

C'est donc du côté de la tuberculose, plus maniable, d'évolution plus longue, — ce qui nous permettait l'envoi des animaux infectés hors de Paris —, que furent dirigées nos nouvelles recherches, reprises et variées de toutes façons pendant près de dix années, et pour lesquelles furent sacrifiés plus de cinq cents animaux.

Le récit succinct des diverses phases de ces recherches n'est pas sans intérêt; car la question de la sérothérapie antituberculeuse est toujours ouverte, et nous n'avons pas abandonné l'espoir de trouver, dans quelques-uns des résultats provisoires auxquels nous sommes arrivés, des suggestions d'où sortira peut-être la solution décisive du problème.

Rappelons d'abord que nous étions en 1888, et qu'il ne pouvait être alors question de nous conformer absolument à l'indication de l'hématothérapie pyoseptique, et d'employer du sang d'animaux *vaccinés* contre la tuberculose.

Mais enfin, puisque le sang des animaux normaux s'était aussi montré relativement efficace, il nous était permis, le chien passant à cette époque, faute d'expériences antérieures, pour réfractaire à la tuberculose, de chercher si son sang jouissait de quelque propriété immunisante contre cette infection. Et de suite nous instituâmes des expériences sur les

lapins, avec la tuberculose aviaire, qui seule encore était d'une culture facile.

Ces expériences réussirent dans une mesure appréciable. Dès les premiers mois de 1889, nous pouvions montrer que l'injection du sang de chien normal à des lapins retardait énormément, et dans quelques cas même arrêtait l'évolution de la tuberculose aviaire chez le lapin.

Il était alors tout indiqué de passer de l'expérimentation sur les animaux à la thérapeutique humaine ; et mettant à profit l'observation de M. Bouchard, à savoir que le sérum des animaux réfractaires était aussi actif que le sang total, nous résolûmes d'injecter du sérum de chien à des malades tuberculeux.

Nous pratiquâmes la première de ces injections le 6 décembre 1890.

Nous eûmes d'abord un moment de grand espoir. Oui, vraiment, pendant quelques semaines, nous avons cru tenir le traitement héroïque de la tuberculose. Pendant quelques semaines, les trois ou quatre malades que nous avions en traitement voyaient leurs forces renaître, leur appétit s'accentuer, leur poids augmenter, la toux diminuer, l'expectoration se tarir presque.

Mais bientôt nous devions constater qu'il ne

s'agissait là que d'une amélioration passagère. Après un mois, six semaines de cette marche apparente vers la guérison, l'impitoyable maladie reprenait son cours, le sérum se montrait décidément inefficace.

Des essais faits presque en même temps que nous par MM. Bertin et Picq, avec le sang de chèvre, animal également réputé réfractaire à la tuberculose, après avoir donné les mêmes espérances, aboutissaient au même résultat final.

***

Ces incursions sur le domaine de la thérapeutique humaine ne nous avaient pas fait abandonner celui de l'expérimentation.

Toujours guidés par ce double principe déduit de nos premières expériences, à savoir que si le sang d'un animal réfractaire est actif à quelque degré contre une infection donnée, cette activité doit être considérablement accrue en forçant cet animal réfractaire à lutter contre la dite infection, nous décidions d'instituer une expérience pour étudier comparativement l'action préventive, contre la tuberculose aviaire du lapin, des injections de sang de chiens normaux et de sang de chiens ayant subi une inoculation de bacillose aviaire.

Cette expérience nous répondit, très nettement,

que le sang des chiens ayant subi l'infection de bacillose aviaire était beaucoup plus efficace que le sang de chien normal.

Un graphique, alors publié (celui que nous avons donné plus haut, p. 14), montre la disparition totale des animaux témoins après un mois, et l'état de santé parfaite, après deux mois, des lapins ayant reçu des injections de sang de chien tuberculisé. Entre les deux courbes, et à égale distance, se voit celle des lapins ayant reçu du sang de chien normal.

Ainsi, un fait important était établi : le sang des chiens normaux possédait une action retardante sur l'évolution de la tuberculose aviaire chez le lapin, et le sang des chiens convalescents de tuberculose aviaire exerçait une action préventive contre cette même infection chez le lapin.

Ici, nous devons remarquer que le bacille aviaire est loin d'être toujours semblable à lui-même, dans sa réaction virulente, au moins sur le chien. Les conditions de sa culture en milieux artificiels le rapprochent plus ou moins du bacille humain, et dans sa morphologie et dans ses aptitudes virulentes. En s'*humanisant* ainsi, il devient de plus en plus dangereux pour le chien, qu'il finit par tuer comme le bacille humain ; en même temps, ses localisations organiques varient. Chez le lapin, par exemple, au

lieu de foisonner dans le foie et la rate, il prédomine alors dans le poumon, comme le bacille d'origine humaine ou bovine.

Cette parenthèse a une grande importance pour l'éclaircissement de la suite de nos expériences.

Notons spécialement que la tuberculose aviaire que nous cultivions dans cette phase de nos recherches avait bien les caractères de la bacillose aviaire d'origine, qu'elle rendait nos chiens malades sans les tuer, et qu'elle tuait régulièrement les lapins en leur faisant un gros foie et une grosse rate.

Arrivés à ce point, nous pensions donc, nous reportant à nos essais thérapeutiques chez l'homme, tenir l'explication de leur insuccès.

De nouvelles expériences et aussi la publication d'observations suscitées par nos travaux nous apprenaient que le chien n'est en aucune façon réfractaire à la tuberculose humaine; le sérum que nous avions administré à nos malades ne devait donc pas posséder les propriétés spécifiques requises pour une sérothérapie logique.

Ce qu'il nous fallait avant tout, c'était trouver une vaccination contre la tuberculose humaine ; puis préparer dans ce sens des animaux, et alors seulement leur emprunter le sérum destiné aux essais sérothérapiques.

Nous avions d'ailleurs quelques raisons de penser qu'il n'était pas impossible d'obtenir cette vaccination. Après MM. Grancher et Hippolyte Martin, mais par un autre procédé que ces expérimentateurs, nous en avions déjà prouvé la réalité ; et, surtout, la distinction que les microbistes venaient d'établir entre la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine, ouvrait de nouveaux champs à l'expérimentation.

On considérait en effet les deux tuberculoses comme deux espèces absolument distinctes ; aujourd'hui on tend à n'en plus faire que deux races, deux variétés. Ce que nous venons de dire de l'évolution en cultures du bacille aviaire, nous porte vers cette dernière opinion ; mais ici, il importe seulement qu'il y ait différence de propriétés virulentes, quelle que soit d'ailleurs la question d'origine.

Le fait intéressant, c'est que les chiens inoculés avec la bacillose aviaire semblaient décidément résister à cette infection, et qu'après plusieurs mois, leur état de santé parfaite nous permettait de les considérer comme parfaitement guéris.

Or ces chiens, ayant éprouvé la bacillose aviaire et y ayant résisté, n'étaient-ils pas plus aptes à lutter contre la tuberculose humaine, n'étaient-ils pas vaccinés contre elle, suivant un processus d'immu-

nisation comparable à celui qui fait du cow-pox le vaccin de la variole ?

Chez le singe, qui est tout-à-fait réfractaire à la tuberculose aviaire, l'action vaccinante de cette tuberculose à l'égard de la tuberculose humaine, bien que très relative, est certaine cependant ; car elle se manifeste par un retard constant de la mort des singes vaccinés, qui survivent à l'infection par la bacillose humaine exactement deux fois plus de temps que les singes non vaccinés. Alors que les singes témoins succombent très exactement une trentaine de jours après l'inoculation du bacille humain, ceux qui ont éprouvé auparavant l'infection aviaire résistent une soixantaine de jours à cette même infection de bacillose humaine.

Assurément une telle vaccination, au point de vue de la pratique, serait insuffisante ; mais elle n'en est pas moins très réelle, et très intéressante au point de vue scientifique.

L'expérience indiquée était donc de prendre le sang de chiens ayant résisté à l'infection aviaire, et d'en éprouver la valeur contre l'infection humaine. Et ici encore nos premières expériences furent si encourageantes que, pour la seconde fois, nous pensions avoir atteint le but.

Au commencement de décembre 1891, nous

prenions donc deux chiens neufs et deux chiens ayant résisté à deux inoculations intra-veineuses de bacillose aviaire, inoculations faites à trois mois d'intervalle, et à ces quatre chiens, nous inoculions de la bacillose humaine dans la veine.

Vingt jours après, les chiens neufs succombaient à une granulie pulmonaire confluente ; les chiens supposés vaccinés étaient alors en parfaite santé apparente, et leur survie définitive nous apportait la démonstration de leur immunisation réellement efficace.

Ces derniers animaux furent sacrifiés au bout de six mois, et leur autopsie montra qu'ils étaient en effet guéris ; ils n'avaient conservé dans leurs poumons que quelques rares granulations scléreuses. Mais, avant de les sacrifier, nous leur avions pris leur sang, pour instituer des expériences d'hémato-thérapie, dont les résultats nous parurent alors décisifs, et qui firent l'objet d'une communication à l'Académie des sciences, le 14 novembre 1892.

Voici la première de ces expériences. Une même dose — proportionnelle au poids des animaux — de culture de bacillose humaine est donnée, par inoculation intra-veineuse, à quatre chiens : un témoin A ; un vacciné par l'aviaire D, et à deux animaux B et C, destinés au traitement, et qui recevaient, trois

jours après l'inoculation virulente, une petite quantité du sang des chiens vaccinés par la précédente expérience.

Le témoin A mourait le 16e jour ; le chien B mourait le 88e jour et le chien C le 51e jour. Quant au chien vacciné, sa survie était de 104 jours.

Nous devons noter que ce chien n'avait reçu qu'une fois de la bacillose aviaire, et qu'avec la race de bacille aviaire que nous cultivions alors, deux inoculations semblaient nécessaires pour produire l'immunisation complète contre la tuberculose humaine.

Dans une seconde expérience, la tuberculose humaine, en injection intra-veineuse, fut inoculée à huit chiens, dont quatre, tirés au sort, furent soumis le dixième jour après l'injection au traitement par la transfusion du sang des chiens vaccinés dont nous avons parlé plus haut.

De ces quatre animaux, l'un, qui avait reçu la plus petite quantité de sang, mourut le 22e jour, et un second mourut le 43e jour ; mais les deux autres survécurent, et leur autopsie, faite après quatre mois, alors qu'ils étaient en pleine santé apparente, montra qu'ils avaient bien échappé à l'infection bacillaire.

Quant aux quatre témoins, ils étaient morts les

12e, 29e, 35e et 47e jours, avec une survie moyenne de 31 jours.

Un seul des malades à qui je faisais alors des injections sérothérapiques, reçut le sérum provenant d'un des chiens vaccinés par la bacillose aviaire, ayant servi aux expériences précédentes. J'en ai rapporté l'histoire tout au long dans une étude sur « Le sérum du chien dans le traitement de la tuberculose » publiée dans les *Archives générales de médecine* d'Avril 1892. C'est l'observation XVIII. Or ce malade est précisément, de tous les tuberculeux alors soumis au traitement sérothérapique, celui qui, de beaucoup, survécut le plus longtemps, puisque, ayant reçu la première injection le 27 mars 1891, alors qu'il était déjà au deuxième degré avancé d'une tuberculose pulmonaire avec cavernes, hémoptysies, etc., il a pu être suivi jusqu'au commencement de l'année 1895. Dans cet intervalle de temps, sauf quelques arrêts d'une semaine ou deux, cet homme, ouvrier chez un fabricant d'instruments de chirurgie, menait une existence très fatigante, passant ses journées dans une atmosphère chargée de poussières métalliques. Quand il sentait ses forces baisser, il venait nous réclamer quelques injections de sérum, et voyait bientôt son état remonter. Mais sur les derniers temps, nous n'avions plus de liquide

actif à lui injecter. En effet, il nous avait été impossible de renouveler les expériences heureuses que nous venons de rapporter, et qui nous avaient bien démontré la possibilité d'une vaccination du chien contre la tuberculose humaine par la tuberculose aviaire.

Peu à peu, et sous des influences qui nous échappaient, notre bacillose aviaire se modifiait dans ses cultures, et de presque inoffensive au début, pour le chien, elle devenait d'une virulence plus accentuée à chaque passage dans les matras, au point que nos chiens finirent par n'y pas résister plus longtemps qu'à la tuberculose humaine.

En même temps, les caractères des cultures s'étaient aussi modifiés : nous ne pouvions plus faire de différences entre nos cultures de bacillose aviaire et celles de bacillose humaine ; les lapins auxquels nous inoculions la première mouraient avec le type pneumonique ; notre bacillose aviaire s'était transformée en bacillose humaine.

Bien entendu, nous refîmes nos expériences avec une bacille aviaire d'origine, prise chez le faisan. Nous variâmes aussi de toutes façons nos conditions de culture et d'inoculation, mais sans jamais avoir pu retrouver, jusqu'à ce jour, la race atténuée qui nous avait donné nos premiers succès.

Abandonnant alors la tuberculose aviaire, nous nous mîmes à la recherche d'une vaccination directe des animaux contre la tuberculose humaine par la tuberculose humaine, employant dans ce but, soit des cultures atténuées par le vieillissement ou le chauffage, soit des doses extrêmement faibles de cultures virulentes, soit enfin en faisant simplement intervenir des bacilles morts ou les toxines stérilisées.

Aucun de ces procédés ne nous donna de résultats satisfaisants : chez nos animaux traités de toutes façons, l'immunité n'apparaissait à aucun degré.

Chez l'âne même, qui résiste bien à l'inoculation sous-cutanée ou intraveineuse de la tuberculose humaine, — laquelle provoque seulement chez lui une légère maladie d'une durée d'environ six semaines, coïncidant avec une poussée de granulations pulmonaires, et dont il guérit admirablement, — cette infection expérimentale ne laisse à sa suite aucune immunité. Une seconde inoculation virulente produit une nouvelle poussée tuberculeuse, et même après trois épreuves de cette nature, le sérum de ces animaux ne montre aucun pouvoir immunisant, soit vaccinal, soit curatif, qu'on puisse considérer comme réellement spécifique.

Quant aux animaux préparés à l'aide de la tuber-

culine, leur sérum était manifestement nocif : il accélérait la marche de la tuberculose chez les animaux auxquels il était administré, et provoquait aussi les fâcheuses réactions, bien connues, de la tuberculine elle-même.

*
* *

Au total, c'est le sérum de chien normal qui, de tous les sérums que nous avons essayés — exception faite bien entendu du sérum des animaux traités par la bacillose aviaire que nous n'avions pu retrouver — restait encore le meilleur, comme étant exempt de danger dans son application à l'homme malade, et presque toujours capable d'atténuer, pendant un certain temps, les troubles de l'état général et quelques lésions locales chez les tuberculeux.

Il ne paraît pas, malheureusement, que les expérimentateurs qui se sont engagés, après nous, dans cette même voie, en modifiant quelque peu nos procédés plutôt que notre méthode, aient obtenu des résultats plus décisifs que les nôtres.

Dans une communication faite au *Congrès de la tuberculose*, en 1893, M. Babès, qui semblait d'ailleurs complètement ignorer nos précédentes expériences et les essais thérapeutiques auxquels elles nous avaient conduits, exposait une méthode *mixte*,

consistant en injection de tuberculine aviaire et humaine, suivie d'inoculations de tuberculose aviaire virulente, puis de tuberculose humaine. Les résultats obtenus avec le sérum des animaux ainsi préparés n'ont pas été différents de ceux que nous avait donnés l'emploi du sérum de chien normal.

Plus tard, M. Rieger, se basant sur la résistance des gallinacés, a préparé un liquide avec des œufs de poules préalablement inoculées avec des doses croissantes de cultures de bacillose humaine ou d'émulsions virulentes d'organes de cobayes tuberculeux. Mais le silence de l'auteur sur l'issue de ses expériences et l'efficacité thérapeutique de son liquide permet de considérer ces essais comme décidément infructueux.

Enfin M. Maragliano, qui paraissait avoir fait entrer la question de la sérothérapie antituberculeuse dans une voie nouvelle, n'a pas encore réussi, par les statistiques très discutables qu'il a produites, à nous convaincre de la réelle valeur de son sérum, et le temps semble bien, aujourd'hui, avoir quelque peu tempéré ses espérances.

En injectant à des animaux un mélange de cultures chauffées au bain-marie à la température de 100 degrés pendant quatre jours, et de cultures virulentes filtrées sur porcelaine — injections qu'il

répétait pendant six mois, à doses croissantes — M. Maragliano aurait produit chez ces animaux, chiens, ânes ou chevaux, un état réfractaire à l'inoculation de la bacillose humaine.

Le sérum des animaux ainsi préparés posséderait en outre, d'après le même auteur, des propriétés antitoxiques manifestes.

Assurément il n'était pas facile de mettre en évidence de telles propriétés, car la toxine tuberculeuse est inoffensive, comme on le sait, pour les animaux sains, ce qui rend l'expérimentation fort difficile. Cependant M. Maragliano dit avoir préparé une tuberculine capable de déterminer une intoxication aiguë chez les animaux sains, et avoir pu démontrer ainsi l'action antitoxique de son sérum. A la dose de un centimètre cube, ce sérum protégerait un kilo d'animal intoxiqué par une dose mortelle — un gramme — de la toxine qualifiée par l'auteur *protéine tuberculeuse*. De même un centimètre cube de ce sérum neutraliserait, chez l'homme tuberculeux, la quantité de tuberculine capable de produire la réaction fébrile.

M. Maragliano a bien voulu reconnaître qu'avant 1895, date de sa communication au Congrès de Bordeaux, « Richet et Héricourt avaient récolté quelques documents sur la sérothérapie de la tubercu-

lose ». Il ne semble malheureusement pas que ses propres essais thérapeutiques soient autre chose que des documents d'attente, à ajouter aux nôtres, à côté de ceux de M. Babès, de Bucharest, et de M. Paquin, de New-York.

La dernière statistique publiée par l'assistant de M. Maragliano porte sur 422 cas et déclare : aggravation et mort dans 8,25 pour 100 ; état stationnaire dans 25,50 p. 100 ; amélioration dans 48 p. 100, et guérison dans 16,25 pour 100 de ces cas.

Mais la lecture des observations donne cette impression, que les cas de guérison ne concernent que des tuberculoses pulmonaires au premier degré, d'un diagnostic plus ou moins douteux, et que les améliorations portent sur des tuberculoses pulmonaires au début du deuxième degré (1).

M. Maragliano nous a avoué lui-même que son sérum était impuissant contre les phtisiques porteurs de cavernes, avec fièvre, et chez lesquels la tuberculose suivait une marche rapide.

Mais contre les formes lentes, torpides, nous savons que nombre de méthodes de traitement sont

1. Dans son rapport au 4e Congrès pour l'étude de la tuberculose (Paris, 1898), M. Maragliano parle de 1362 malades traités par son sérum, et dont il a rassemblé les observations. Sur ce total, il donne 1090 cas, c'est-à-dire 80 p. 100, comme ayant bénéficié à quelque degré du traitement.

heureusement efficaces, et il nous est difficile de reconnaître au sérum de M. Maragliano une activité supérieure à celle des agents généralement employés, et même à celle du sérum d'animaux non immunisés.

Ajoutons que ni M. Behring, qui a, lui aussi, dès 1895, annoncé avoir obtenu, avec des inoculations de tuberculine, un sérum antitoxique capable de sauver la vie à des cobayes tuberculeux auxquels on a injecté des doses sûrement mortelles de tuberculine ; ni MM. Babès et Proca qui, en janvier 1896, confirmèrent que le sérum des animaux auxquels on injecte de la tuberculine protège les animaux tuberculeux contre l'action toxique de cette tuberculine, n'ont encore fait part au monde médical de l'action curative de leurs sérums contre la tuberculose de l'homme.

Depuis longtemps nous sommes fixés sur la valeur thérapeutique des sérums d'animaux préparés avec la tuberculine; car, le 12 janvier 1895, Charles Richet et moi, nous avons communiqué, à la *Société de Biologie*, les résultats d'une expérience comparative, prouvant nettement que, de tous les sérums — sérum normal, sérum d'animaux récemment tuberculisés (néo-sérum), et sérum d'animaux tuberculinés — le seul vraiment dangereux, et ayant activé la marche de la tuberculose était le dernier sérum, fourni par des animaux ayant reçu de la tuberculine.

Dans cette expérience, le sérum des animaux récemment infectés, pris au début de la lutte de l'organisme contre l'infection, s'est montré le plus efficace, et la survie des animaux qui l'avaient reçu a été supérieure à celle des animaux traités par du sérum normal. Mais ces animaux eux-mêmes ont fini par succomber.

C'est sur cette constatation décevante que nous devons terminer l'histoire des essais de sérothérapie contre la tuberculose.

Tous les efforts des expérimentateurs n'ont abouti, jusqu'à ce jour, qu'à trouver un sérum prétendu antitoxique, intéressant à coup sûr au point de vue scientifique, mais aussi dangereux que la tuberculine elle-même, ou à proposer quelques sérums non dangereux, mais capables tout au plus de ralentir, et non de guérir la tuberculose.

Le sérum antituberculeux est encore à trouver.

Mais je ne puis oublier les résultats que nous avons obtenus avec cette race de bacillose aviaire qui s'était comporté comme un véritable vaccin contre la tuberculose humaine ; et je conserve l'espoir qu'en cherchant dans cette direction, l'on trouvera le remède de l'horrible lèpre des temps modernes.

CHAPITRE II

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA SYPHILIS

Dans nos essais d'application de la sérothérapie à la syphilis, nous avions encore été guidés, comme dans notre sérothérapie antituberculeuse, par ce fait expérimental, que le sang des animaux naturellement réfractaires à une infection, possède des propriétés immunisantes à quelque degré contre cette infection.

La première série de nos expériences d'hémato-thérapie contre l'infection pyoseptique, faites en transfusant du sang de chien normal, démontrait la réalité de la production d'une immunisation relative par cette méthode.

Or, la syphilis n'ayant jamais pu être inoculée à aucun animal, il était permis de supposer que le sérum de diverses espèces animales possédait, à l'égard de cette infection, des propriétés curatives.

M. Fournier voulut bien instituer dans son service quelques essais de traitement pour juger de la valeur de cette hypothèse.

L'existence d'un nouveau traitement antisyphilitique est en effet chose fort souhaitable. Le traitement classique, assurément très efficace, est malheureusement loin d'être facilement supporté par tous les malades, et quelques-uns s'y montrent absolument rebelles. Tels sont, par exemple, ces syphilitiques chez lesquels l'absorption de la plus petite dose d'iodure détermine des accidents sérieux et parfois même inquiétants.

Il était naturellement indiqué de choisir, dans cette catégorie, les premiers malades à soumettre au traitement sérothérapique.

Deux malades, atteints de syphilides ulcéreuses graves, cachectiques, absolument rebelles d'ailleurs au traitement spécifique, furent d'abord sérothérapisés.

Les observations de ces malades ont été publiées par Feulard, en juillet 1891. Elles montrent que, sous l'influence des injections de sérum, l'état général des malades se modifia aussitôt, que leur poids augmenta rapidement, et qu'après dix et quinze injections de 1 à 2 centimètres cubes de sérum, la cachexie spéciale, notée au commencement du traitement, avait complètement disparu.

Toutefois les lésions locales syphilitiques avaient persisté, et une nouvelle tentative de traitement spécifique fut faite. Contrairement à toute prévision, ce

traitement, qui n'avait jamais pu être continué, fut alors admirablement toléré, et amena la guérison des syphilides.

Le travail de M. Feulard donnait, en même temps que ces observations, celles de deux malades atteints de lupus, dont l'état général avait été également transformé sous l'influence de la sérothérapie.

A dater de cette publication, les essais de sérothérapie antisyphilitique allèrent se multipliant, notamment à l'étranger.

***

En Italie, dès l'année suivante (1892), M. Tommasoli injecte à des syphilitiques, atteints de lésions tertiaires, du sérum de veau et de mouton, et il constate que ces lésions disparaissent bien plus rapidement qu'avec les autres méthodes de traitement.

La plupart des malades — au nombre de treize — pouvaient être considérés comme guéris après une quinzaine de jours, et sept mois après la fin du traitement, aucune récidive ne s'était encore manifestée.

Puis M. Celso Pellizzari, de Pise, a l'idée d'injecter à ses malades, non plus du sérum d'animal naturellement réfractaire, mais du sérum d'hommes syphilitiques, arrivés à diverses périodes, afin de voir si les phénomènes secondaires habituels seraient

retardés dans leur apparition, ou atténués dans leurs manifestations.

M. Pellizzari prit d'abord du sang à des syphilitiques arrivés à la période tertiaire, porteurs de gommes ; puis il en demanda à des syphilisés de fraîche date, n'ayant encore présenté que les premiers accidents secondaires.

Mais ces sérums ne se montrèrent doués d'aucune action curative manifeste, et M. Pellizzari abandonna leur emploi.

D'autres médecins italiens, M. Mazza, entre autres, firent aussi des essais de sérothérapie antisyphilitique, mais sans introduire aucune modification fondamentale dans la qualité des sérums employés, et aussi sans résultats thérapeutiques bien nets.

***

C'est alors qu'au commencement de l'année 1895, avec Charles Richet, nous reprîmes cette question, en y apportant toutefois un nouvel élément.

Aux chiens qui devaient nous fournir leur sérum, nous injections préalablement, dans la veine saphène, une certaine quantité : cinq, dix ou vingt centimètres cubes de sérum fourni par des syphilitiques en pleine activité infectieuse, au moment de l'éruption roséolique.

Dans notre pensée, nous devions ainsi, chez ces animaux, considérés comme réfractaires, renforcer l'immunité naturelle, provoquer une défense active de l'organisme et susciter en plus grande abondance la production des substances qui rendent le terrain défavorable à l'infection.

Le sérum ainsi préparé fut essayé chez deux catégories de malades : d'une part chez des syphilitiques n'ayant encore présenté que l'accident primitif, le chancre infectant, ou se trouvant encore au début des accidents secondaires, avec l'éruption roséolique ou les premières plaques muqueuses ; et d'autre part chez des syphilitiques atteints d'accidents tertiaires ayant résisté au traitement mixte, et chez d'anciens syphilitiques atteints des premiers symptômes du tabès.

Disons de suite que, chez les malades du premier groupe, la sérothérapie n'a en rien modifié l'évolution de la syphilis secondaire ; que la roséole et les plaques muqueuses ont apparu vers l'époque habituelle ; et que leur durée n'a pas été sensiblement modifiée.

Il n'en a pas été de même des malades du deuxième groupe.

Appliquant le sérum que nous leur avions remis, M. Triboulet, MM. Blum et Mouchet, M. Mulé obte-



naient en effet, chacun de leur côté, la guérison rapide de malades atteints de gommes ulcéreuses, sans nulle tendance à la cicatrisation spontanée et n'ayant été nullement influencées par des tentatives de traitement spécifique antérieures, malades qui, depuis plus de six mois, étaient dans le *statu quo*.

Après un mois de traitement ces malades, sous la seule influence des injections de sérum de chien immunisé, pouvaient être considérés comme complètement guéris.

D'autre part, avec ce même sérum, j'ai traité deux anciens syphilitiques présentant les symptômes classiques du tabès au début, et ces symptômes ont été rapidement amendés. J'ai pu suivre ces malades pendant deux années, et constater que, bien que repris de temps à autres par leurs troubles douloureux caractéristiques, ils ne présentaient cependant aucune aggravation de leur état. L'évolution du tabès, que nous savons il est vrai très variable, semblait avoir été arrêtée dès l'application de la sérothérapie.

A mes propres observations, j'en ajouterai une de M. Langlois, qui administra également de notre sérum à un malade présentant tous les signes du tabès à son début, et vit s'amender rapidement tous ces symptômes, en même temps que l'état général se relevait d'une façon frappante.

Assurément il s'agit, dans ces derniers cas, d'appréciations cliniques relatives à une maladie essentiellement inégale ; et nous sommes les premiers à en reconnaître le côté faible et la valeur très discutable.

Mais ces observations, rapprochées de celles qui nous ont montré l'action très nettement curative du sérum dans les cas de syphilides néoplasiques et ulcéreuses, nous autorisent à penser que ces essais de sérothérapie de la syphilis tertiaire et des maladies parasyphilitiques mériteraient d'être repris. Vraisemblablement on pourrait fixer d'une manière plus nette que nous n'avons pu le faire, les indications de la sérothérapie dans la syphilis ; car il est certain que, dans des cas où l'inefficacité du traitement spécifique laissait le médecin désarmé — cas plus fréquents peut-être qu'on ne pourrait le croire — cette médication nouvelle a produit, et produirait certainement encore, de précieux effets.

*
* *

Il ne faudrait pas non plus conclure, des essais rapportés ci-dessus, qu'il fût désormais inutile de chercher à produire un sérum actif contre les accidents primitifs de la syphilis.

Presque dans le même temps que nous préparions des animaux en leur inoculant du sérum de malades

syphilitiques, MM. Gilbert et Fournier en préparaient de façon un peu différente, par l'inoculation, sous la peau, de tissus syphilitiques, chancres et papules, et par l'injection dans le péritoine, d'une quantité assez abondante de sang.

Or, avec le sérum des animaux (chèvres et chiens) ainsi préparés, MM. Gilbert et Fournier disent avoir réussi à faire disparaître des roséoles, des syphilides papuleuses, des plaques muqueuses rebelles au traitement mercuriel prolongé.

La sérothérapie antisyphilitique ne saurait donc être jugée définitivement, et les résultats obtenus jusqu'à ce jour, bien qu'inconstants et variables selon les expérimentateurs, lui sont, en somme, nettement favorables.

Un point sur lequel il paraît indiqué d'appeler, pour l'avenir, l'attention des expérimentateurs, c'est la date de la récolte du sérum après les inoculations des animaux.

Cette date n'est précisée dans presque aucun des mémoires donnés sur ce sujet, et il semble que les auteurs ne lui ont attribué aucune importance. Peut-être trouverait-on cependant, dans la durée variable de la période latente d'immunisation, la raison même de la diversité des effets obtenus.

Il n'est pas fait mention non plus des effets patho-

logiques, sur les animaux, des produits syphilitiques qu'on leur injecte ; et l'on semble regarder comme définitivement acquis le fait de la résistance absolue de ces animaux à l'infection syphilitique.

Or cette notion nous paraît trop absolue, et devra être revisée.

Assurément les animaux auxquels on inocule des produits syphilitiques ne prennent pas la syphilis selon le mode humain ; et ils ne présentent aucune des altérations des organes et des tissus qui sont, chez l'homme, la caractéristique de cette infection.

Mais si le microbe ne paraît pas se multiplier chez les animaux, ceux-ci, cependant, paraissent sensibles aux toxines qu'on leur injècte avec le sang ou avec les produits néoplasiques provenant de syphilitiques. Tous ceux de nos animaux qui avaient reçu ce sang ou ces produits à plusieurs reprises ont fini par succomber dans un état de marasme prononcé, état, qu'en l'absence complète de lésions anatomiques visibles à l'œil nu, on pouvait seulement attribuer à une intoxication profonde.

CHAPITRE III

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA MORVE

Les seules expériences faites, à notre connaissance, sur la sérothérapie antimorveuse, sont celles qu'ont entreprises MM. Chenot et Picq, de Nantes, au commencement de l'année 1892.

Ces auteurs n'ont pas cherché à immuniser des animaux contre la morve pour utiliser ensuite leur sérum : mais ils ont simplement employé le sérum normal d'animaux reconnus comme étant réfractaires à cette infection.

Parmi ces derniers se trouvent les bovidés en général, et le porc. MM. Chenot et Picq ont choisi le bœuf comme animal sanguifère.

Des cobayes, animaux très sensibles à l'infection morveuse, ont donc été inoculés avec des produits issus d'animaux morveux. De ces cobayes, les uns avaient reçu du sérum de bœuf, avant l'inoculation, dans le but de mettre en évidence les propriétés vaccinales de ce sérum ; et les autres ne reçurent

les injections de sérum que plusieurs jours après l'infection, pour en vérifier les propriétés curatives. Enfin d'autres animaux, simplement inoculés, servirent de témoins.

Les résultats obtenus dans ces conditions par MM. Chenot et Picq semblent avoir nettement démontré que le sérum de bœuf exerce une action préventive et curative à l'égard de la morve expérimentale du cobaye.

En effet, dans sept cas sur dix, les cobayes immunisés par le sérum de bœuf ont survécu à l'inoculation morveuse, et ceux mêmes qui ont fini par y succomber ont cependant présenté une survie considérable, de 21 à 42 jours, tandis que les témoins étaient tous morts après cinq jours.

Il faut noter que les doses de sérum injecté avaient été minimes, variant entre un demi et un centimètre cube, administrées en injections intrapéritonéales, et renouvelées une ou deux fois.

Ce sont là des expériences fort encourageantes, et qui méritent d'être reprises.

La morve est, il est vrai, rare chez l'homme ; mais elle est extrêmement grave, et presque fatalement mortelle. En raison de l'impuissance de la thérapeutique banale, il serait indiqué d'appliquer à tous les cas de morve qui se présenteraient, cette séro-

thérapie facilement réalisable, sans préparation, et de faire aux malades, le plus rapidement possible, des injections de sérum de bœuf. Le seul risque à courir serait alors d'atténuer le mal, et de sauver les malades ; et la chose en vaut la peine.

Le même traitement devrait être appliqué aux chevaux morveux, dont les cas ne sont pas rares.

Ces essais, auxquels les vétérinaires ne paraissent pas avoir songé, auraient au moins l'avantage de nous fixer rapidement sur la question de l'efficacité des injections de sérum des bovidés dans le traitement de la morve.

Bien entendu, de nouvelles expériences devraient aussi être instituées, en préparant des animaux réfractaires ou peu sensibles à l'infection morveuse par des inoculations virulentes plus ou moins atténuées.

Le bacille de la morve se cultivant très facilement, ces expériencces n'offriraient aucune difficulté.

CHAPITRE IV

LA SÉROTHÉRAPIE DU CHARBON

Les expériences de MM. Ogata et Jasuhara sur l'action préventive et curative du sang des animaux réfractaires à l'infection charbonneuse sont les premières qui aient suivi la relation de nos recherches sur l'hématothérapie dans l'infection pyoseptique. Le travail de ces auteurs a été donné dans le *Journal de la Société médicale de Tokyo*, du 20 décembre 1889.

MM. Ogata et Jasuhara faisaient alors connaître qu'ayant injecté du sang défibriné soit de grenouille, soit de rat blanc, à des lapins et à des cobayes, ces derniers animaux, après cette opération, avaient pu résister à l'inoculation de la bactéridie charbonneuse. De cette observation, ils concluaient que le sang des animaux naturellement réfractaires au charbon, tels que la grenouille, le chien et le rat blanc, avait la propriété d'atténuer la virulence de la bactéridie charbonneuse, non seulement *in vitro*, comme l'avait déjà constaté M. Behring avec le sang de rat

blanc, mais encore dans l'organisme animal, et même dans l'organisme d'animaux sensibles à cette infection, auxquels on pouvait conférer l'immunité par l'injection d'une petite quantité de ce sang des animaux réfractaires.

C'était là une très intéressante application du principe que nous avions pu établir en montrant que le sang des chiens, même non vaccinés contre l'infection pyoseptique, avait encore une action très marquée contre la violence de cette infection chez le lapin.

Toutefois les résultats de ces expériences, reprises très méthodiquement par MM. Serafini et Erriquez à l'Université de Rome, ne furent pas entièrement confirmés. Les auteurs italiens retrouvèrent bien cette singulière action bactéricide et préventive du sang de rat blanc, mais seulement à la condition que la culture charbonneuse et le sérum fussent mélangés avant l'injection et non injectés séparément.

Par contre, ils aboutissaient à des conclusions absolument négatives, sur l'action préventive du sang des autres animaux normalement réfractaires.

Il restait à voir ce que valait, à ce même point de vue, le sang des animaux immunisés; mais cette recherche ne fut faite que beaucoup plus tard, par M. Marchoux, dont le travail, très bien conduit,

très concluant, donne l'état actuel de la sérothérapie anticharbonneuse.

***

M. Marchoux commença par vacciner des moutons contre le charbon, d'abord selon la méthode pastorienne, puis en leur injectant sous la peau des doses de culture bactéridienne virulente de plus en plus fortes. Ces doses, qui étaient doublées tous les huit jours, furent élevées jusqu'à 200, 250 et même 300 centimètres cubes de culture très active, injectés en une seule fois.

Les premières expériences faites par M. Marchoux lui avaient en effet montré que le sérum fourni par un mouton seulement vacciné à la façon ordinaire, ne jouit que de propriétés préventives peu marquées, et ne possède aucun pouvoir curatif.

Par contre, le sérum des animaux amenés par la pratique des vaccinations successives et progressives à un état d'immunisation renforcé et excessif, au bout de quinze jours à trois semaines, possède des propriétés préventives et curatives très marquées.

Avec un centimètre cube de sérum, il est en effet possible de protéger un lapin de deux kilogrammes contre l'inoculation d'un quart de centimètre cube de

charbon virulent. M. Marchoux pense qu'on pourrait même obtenir un sérum encore plus actif en employant, au lieu du mouton, des animaux plus sensibles au charbon, comme l'âne ou le cheval.

***

Dans ses expériences d'immunisation préventive, M. Marchoux a, d'autre part, bien mis en évidence la grande différence existant entre l'action du sérum préventif et une véritable vaccination obtenue par une infection atténuée.

Cette différence réside en ce fait, que les lapins immunisés par le sérum ne se montrent tels que pendant très peu de temps, quelques jours au plus ; et que, passé ce temps, ils sont redevenus aussi sensibles à l'infection charbonneuse que des lapins neufs.

Cette particularité se rencontre d'ailleurs, comme nous le verrons, dans nombre de sérothérapies ; notamment dans la sérothérapie antidiphtérique et dans la sérothérapie antipesteuse.

Elle montre que l'action des sérums immunisants n'est que temporaire, fugitive ; que le mécanisme de son action est tout différent de celui d'une véritable vaccination.

Elle pourra peut-être aider à expliquer pourquoi,

ainsi qu'on le verra également par la suite, la sérothérapie ne saurait être efficace contre les maladies chroniques.

D'autres observations, très suggestives encore, ont été faites à cette occasion par le même auteur.

Il a constaté, entre autres faits curieux, que l'inoculation du charbon chez le lapin varie de gravité suivant les points du corps où elle est faite, et que la préservation de l'animal exige alors des quantités variables de sérum.

Par exemple, si l'on inocule un lapin de deux kilogrammes dans le péritoine, il aura fallu lui donner, pour qu'il soit préservé, 15 centimètres cubes de sérum au lieu de 2.

Ces remarques trouveront sans doute des applications multiples dans la façon d'administrer le traitement sérothérapique dans les maladies humaines.

Il faut noter encore, avec M. Marchoux, que le sérum de mouton est beaucoup plus actif que le sérum de lapin, et que le sérum de mouton, actif chez le lapin, reste inactif chez le cobaye.

Tous ces faits particuliers montrent combien est contingente la préparation d'un sérum actif, et devront encourager les expérimentateurs à épuiser toute la gamme zoologique possible dans la recherche des sérums immunisants.

Le sérum anticharbonneux est aussi curatif, si toutefois l'on peut employer ce terme pour désigner une action qui n'existe que si le traitement est institué presque immédiatement après l'inoculation virulente, 24 heures au plus après cette inoculation, et avec un sérum très actif.

Dans ce dernier cas, les animaux qui ont été sérothérapisés avec succès sont en réalité vaccinés, car le sérum a atténué la maladie qui avait déjà commencé son évolution, et cette maladie atténuée a produit une vaccination véritable.

Employé comme agent curatif, le sérum anticharbonneux doit d'ailleurs être employé toujours à des doses beaucoup plus fortes que comme agent préventif. Il faut, par exemple, donner de 7 à 18 centimètres cubes à un lapin, au lieu de 2 centimètres cubes.

Enfin M. Marchoux a cherché à se rendre compte du mécanisme de l'action du sérum, et ses observations nous paraissent pouvoir s'appliquer, sinon à toutes, au moins au plus grand nombre des sérothérapies.

Quand on injecte 5 centimètres cubes de sérum préventif dans le péritoine d'un lapin normal — dont l'exsudat péritonéal est clair et transparent, — on constate, au bout de 24 heures, que cet exsudat

est devenu d'une richesse inouïe en leucocytes. Il est alors très épais, blanchâtre, presque laiteux.

Si, à ce moment, on introduit dans ce péritoine un centimètre cube de bouillon dans lequel on a délayé une anse de gélatine de charbon *asporogène* cultivé sur gélose, on observe que, 2 minutes après l'inoculation, l'englobement des bacilles par les leucocytes est déjà presque complètement effectué. Dix minutes plus tard, on ne rencontre plus de bactéridies libres. Les leucocytes sont réunies en amas au sein desquels on ne voit plus de filaments.

En prélevant des ensemencements successifs dans cet exsudat péritonéal, on note que le nombre des colonies développées dans les tubes va diminuant de plus en plus. Au bout d'une heure, ces colonies deviennent très rares, mais elles sont encore virulentes. Après 12 heures, tous les tubes ensemencés restent stériles.

Les mêmes phénomènes sont observés chez le lapin vacciné ; mais la phagocytose est moins rapide, à moins que l'on ait préparé l'animal la veille en lui injectant dans le péritoine quelques centimètres cubes de bouillon charbonneux stérilisé.

Le sérum semble donc avoir pour action d'exagérer, dans des proportions considérables, l'activité des globules blancs. Il augmente manifestement leur

mobilité. Un quart d'heure à peine après l'inoculation du charbon virulent à un lapin traité préventivement, on constate déjà, sur des coupes de tissus, que tous les vaisseaux environnant le point d'inoculation sont dilatés et bourrés de leucocytes, dont un grand nombre ont déjà traversé leur paroi, et se dirigent vers les bactéries. C'est le commencement de la phagocytose, qui va dès lors aller en s'accélérant, et dont l'œuvre sera terminée en moins d'une heure.

Quand, pour une raison quelconque, un caillot de sang se forme au point d'inoculation, ce caillot protège les microbes contre l'invasion phagocytaire; ces microbes se mettent alors à pulluler, et finissent par envahir l'organisme. Ainsi la protection de l'animal par le sérum peut dépendre d'une circonstance toute locale, d'aussi minime importance que celle d'un épanchement fortuit de quelques gouttes de sang.

Déjà d'ailleurs MM. Roux et Nocard pour le charbon symptomatique, et M. Vaillard pour le tétanos, avaient montré que l'introduction des bacilles dans un caillot empêche l'intervention des phagocytes pendant la période où agit le sérum.

Il faut maintenant noter expressément que tout ce qui précède est applicable seulement au charbon

asporogène; car les spores charbonneuses sont munies d'une enveloppe très résistante qui s'oppose à leur destruction rapide par les phagocytes. Nouvelle observation très importante qui pourrait rendre compte de l'impuissance de la sérothérapie dans quelques maladies, notamment dans les maladies chroniques, et surtout dans la tuberculose.

Là se trouve précisément la profonde différence qui distingue la vaccination proprement dite de l'immunisation par le sérum. En effet, dans la vaccination, les légions de leucocytes se succèdent jusqu'à ce que les spores elles-mêmes soient englobées. Celles qui, les premières, ont engagés le combat, meurent dans cette lutte, et il en résulte la formation d'un petit abcès ; mais d'autres leur succèdent, et pendant le temps qu'a duré la bataille, les spores ayant eu le temps de germer et de se transformer en de jeunes bactéridies, sous forme de courts bàtonnets peu résistants, ceux-ci se trouvent alors en face d'ennemis capables de les détruire. Suivant le procédé indiqué par M. Trapeznikoff, ces jeunes bactéridies sont rapidement englobées par les phagocytes de la réserve. C'est la victoire assurée pour l'organisme attaqué.

Cette lutte est d'ailleurs fort longue, et M. Marchoux l'a vue se prolonger pendant soixante-dix jours.

Cette ténacité dans la lutte des cellules caractérise précisément l'état de vaccination. Au contraire, sous l'influence du sérum, l'activité des leucocytes n'est que de courte durée; et elle s'épuise bientôt, même alors que ce sérum est donné à plusieurs reprises. Il semble se faire une accoutumance des phagocytes à cet excitant spécial, et leur réaction défensive ne se produit bientôt plus.

Ces expériences ingénieuses de M. Marchoux, les délicates observations auxquelles elles ont donné lieu, sont des plus suggestives. Elles doivent être proposées aux méditations des chercheurs. C'est à leur lumière, qui éclaire si vivement le mécanisme physiologique de la sérothérapie, que l'imagination des travailleurs pourra peut-être combiner de nouvelles expériences et perfectionner les procédés de la sérothérapie.

Il n'est que juste de remarquer que ces observations confirment d'ailleurs de tous points, en les développant, les belles recherches de M. Metchnikoff sur les phénomènes de réaction phagocytaire dans la lutte des organismes contre les microbes.

CHAPITRE V

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA RAGE

Avec la sérothérapie de la rage, nous avons la première application de la nouvelle méthode à une maladie dont l'agent pathogène est inconnu.

Certes la doctrine pastorienne autorisait une telle induction.

D'ailleurs MM. Babès et Lepp, qui les premiers s'étaient engagés dans cette voie, obtenaient tout d'abord des résultats encourageants.

Dans un mémoire daté de 1899, ces auteurs décrivent plusieurs expériences faites en injectant à des animaux — chiens et lapins — du sang de chien vacciné contre la rage ; et ils concluent à l'efficacité de ces injections. Les chiens en effet auraient survécu ; et les lapins, bien qu'ayant fini par succomber, au-

raient eu cependant une survie plus longue que celle des animaux témoins.

A propos de ces expériences, nous devons noter que M. Babès a cru pouvoir les invoquer pour réclamer en sa faveur la priorité de la découverte du principe de la sérothérapie. Cependant il suffit de se reporter aux termes mêmes de notre communication (Richet et Héricourt) à l'Académie des sciences du 8 novembre 1888, pour voir que nos expériences d'hématothérapie anti-pyoseptique n'avaient pas été faites seulement avec du sang normal, comme l'a dit inexactement M. Babès, mais en partie avec ce sang, et en partie avec du sang de chiens ayant subi auparavant une inoculation virulente du *Staphylococcus pyosepticus*; et qu'ainsi la priorité de l'emploi du sang des animaux vaccinés ne saurait revenir à M. Babès.

Mais reprenons la suite des recherches de cet auteur.

En collaboration avec M. Cerchez, il faisait, en 1891, des expériences montrant que le virus rabique, en contact prolongé avec le sang de chien vacciné, subissait une atténuation telle, qu'il devenait inoffensif. Ce sang antirabique semblerait donc être réellement microbicide.

En même temps, MM. Babès et Cerchez donnaient

les résultats de l'application à l'homme de la sérothérapie antirabique, pour laquelle ils avaient employé, soit le sérum de chien immunisé, soit le sérum d'homme vacciné. Sur douze individus traités après morsure, un seul décès s'était produit.

Assurément, en admettant même une très réelle efficacité de cette sérothérapie, il ne saurait être question de la considérer dès maintenant comme pouvant être substituée à la méthode de Pasteur.

Mais il nous semble indiqué de la combiner avec les injections du traitement antirabique pastorien, au moins dans les cas où ces injections se montrent parfois impuissantes, c'est-à-dire dans les morsures de la face, et aussi dans les cas où le traitement n'a pu être institué que tardivement.

Enfin et surtout la sérothérapie antirabique devrait être appliquée aux malades chez lesquels la rage vient d'éclater; et il est au moins surprenant qu'aucune tentative méthodique d'un tel traitement n'ait encore été faite.

Considérons donc comme étant à remettre à l'étude toute cette question du traitement de la rage déclarée par la sérothérapie, sérothérapie qui sans doute pourrait être intra-crânienne, comme est devenue celle du tétanos; et souhaitons que les laboratoires le mieux outillés pour une telle étude, c'est-à-dire

les Instituts Pasteur, s'occupent de préparer le sérum dont l'indication peut se présenter, urgente, d'un moment à l'autre.

***

Cette difficulté de la sérothérapie antirabique à entrer dans la pratique est d'autant plus surprenante, que ce sérum spécial est un de ceux qui ont été étudiés le plus méthodiquement.

Dans un excellent travail daté de 1892, MM. Guido, Tizzoni et Schwarz ont bien montré que le sérum antirabique agissait beaucoup plus sur l'organisme malade que sur le virus lui-même. Car, chez les animaux traités qui, malgré une longue survie, avaient fini par mourir, le bulbe se montrait doué de la virulence habituelle. Inoculé à d'autres animaux, il déterminait la mort dans les délais normaux.

Cette observation est à noter. Nous la retrouverons presque à chacune des étapes de la sérothérapie.

De plus, MM. Tizzoni et Schwarz ont cherché à isoler la substance active du sérum ; et, au cours de ces recherches, ils ont constaté que cette substance ne dialysait pas, qu'elle précipitait par l'alcool, et

que, semblable aux enzymes, elle était soluble dans la glycérine.

Enfin, plus récemment, MM. Babès et Talasescu ont noté cette particularité, que le sérum antirabique se montrait actif surtout chez les animaux de même espèce; que le sérum de lapin vacciné était indiqué, par exemple, pour le traitement du lapin; et que le sérum de chien vacciné, peu actif chez le lapin, se montrait très efficace chez le chien.

Ainsi cette étude de la sérothérapie antirabique, qui est encore restée sur le terrain théorique et expérimental, n'en a pas moins introduit dans la méthode générale plusieurs données très importantes qui pourraient servir de suggestions pour l'étude d'autres sérums thérapeutiques.

Comme résumé de la question, notons surtout ces particularités, que le sérum antirabique est microbicide *in vitro*, qu'il ne l'est pas *in vivo*, et qu'il peut être considéré comme préventif et curatif.

CHAPITRE VI

LA SÉROTHÉRAPIE DU TÉTANOS

Au point de vue historique, la sérothérapie antitétanique est des plus importantes, car les recherches d'où elle est sortie ont été l'origine de la fameuse théorie de l'*antitoxie*.

Cette sérothérapie est aussi l'une des premières applications qui aient été faites, à l'étranger, de la méthode générale d'immunisation dont nous avions trouvé le principe dans nos expériences d'hémato-thérapie antistaphylococcique de 1888, et dont nous avions fait nous-mêmes, Richet et moi, la première application au traitement de la tuberculose chez les animaux, puis chez l'homme, en 1889 et 1890.

C'est à la fin de l'année 1890 que MM. Behring et Kitasato publièrent leur mémoire sur l'immunité

contre le tétanos et la diphtérie, mémoire dans lequel ces auteurs établissaient :

1° Que le sang d'un lapin réfractaire au tétanos est capable de détruire les toxines du tétanos;

2° Que cette propriété peut se démontrer pour le sang extrait des vaisseaux et pour le sérum débarrassé de toutes cellules, qui en provient;

3° Que cette propriété est si durable qu'elle persiste même après la transfusion dans l'organisme d'autres animaux, et permet ainsi un traitement de l'affection;

4° Que cette propriété manque dans le sang des animaux non réfractaires, et où le poison tétanique peut se retrouver après la mort, dans le sang et les autres humeurs.

On savait déjà, — car de nombreuses recherches, notamment celles de MM. Vaillard et Vincent, l'avaient démontré — que le tétanos est un type de maladie par intoxication, et que les produits sécrétés par le bacille tétanique sont d'une extrême toxicité. Ainsi, pour tuer une souris, il suffit de $0^{gr},000\,000\,25$ de toxine, et deux gouttes de bouillon de culture sont capables de tuer un cheval.

Les observations de MM. Behring et Kitasato comportaient donc cette conclusion, que le sérum des animaux vaccinés contre le tétanos contient une

substance antitoxique capable de détruire la terrible toxine du tétanos. Dès lors on pouvait croire que le mot *antitoxie* devenait l'équivalent du mot *sérothérapie*, celle-ci agissant par le mécanisme de celle-là.

D'après M. Behring, qui s'était livré à des calculs d'une précision peut-être un peu trop mathématique, un volume de sérum antitoxique pouvait rendre inoffensifs 100 volumes de toxine tétanique très active. On voit que si l'on avait affaire, dans le tétanos, à des poisons extrêmement violents, le sérum des animaux immunisés possédait des propriétés neutralisantes plus étonnantes encore.

Mais les propositions formulées par MM. Behring et Kitasato devaient bientôt être modifiées et réduites à de plus justes termes.

Les recherches de MM. Courmont et Doyon venaient en effet démontrer que le poison tétanique, considéré déjà à juste raison par MM. Vaillard et Vincent comme une diastase, a besoin, quelle que soit la dose employée, d'une période d'incubation très nette avant de manifester son action. Dans un cas très bien observé, celui de M. Nicolas, qui s'était piqué très légèrement à la main avec une aiguille de Pravaz à peine humectée de liquide de culture du bacille de Nicolaïer, et qui présenta par la suite un

tétanos généralisé typique, cette période avait été de quatre jours.

La toxine tétanique ne serait donc pas toxique par elle-même, mais elle ne le deviendrait que par des produits secondaires, formés dans l'organisme sous l'influence de la fermentation mise en marche par la diastase sécrétée par les microbes.

Dans ces conditions, le sérum antitétanique n'aurait pas à neutraliser d'énormes quantités de toxines pour s'opposer à la genèse du mal ou pour le guérir : il aurait seulement à détruire une dose infinitésimale de diastase, et préviendrait ainsi la fermentation pathologique secondaire, ou l'arrêterait après son début, alors que l'organisme atteint est encore capable d'éliminer les produits toxiques déjà formés.

D'autre part il était encore bientôt démontré que, dans le cas de tétanos déclaré, une fois la période de contractures produite sous l'influence des toxines, le sérum antitétanique, prétendu antitoxique, était désormais inefficace.

Dans leur magistrale étude sur la prévention et le traitement du tétanos par le sérum antitoxique (1893), MM. Roux et Vaillard montraient que les guérisons semblaient devenir de plus en plus difficiles à obtenir, précisément à mesure que les essais

de traitement allaient se multipliant et que les laboratoires produisaient un sérum plus actif.

En immunisant des chevaux et des vaches suivant un procédé imaginé par M. Roux, et consistant en injections de cultures tétaniques filtrées et traitées par l'eau iodée, on était arrivé en effet à produire un sérum dont une partie suffisait à neutraliser, *in vitro*, trente parties de toxines.

Or ce sérum, qui prévient sûrement le tétanos, même à doses extrêmement faibles, lorsqu'il est injecté avant la toxine tétanique : 1° n'empêche pas le tétanos local quand il est injecté en même temps que la toxine, ou après la toxine, mais avant l'apparition de tout symptôme tétanique ; 2° ne peut arriver à sauver les animaux quand les contractures ont apparu, à moins qu'il ne s'agisse d'un tétanos à marche très lente.

En somme, MM. Roux et Vaillard établissaient qu'il est très difficile de guérir le tétanos déclaré, par cette raison qu'au moment où apparaissent les premiers symptômes, la quantité de toxine élaborée est le plus souvent déjà suffisante pour tuer l'animal, et que l'antitoxine ne peut rien contre cet empoisonnement déjà accompli : constatation assurément fâcheuse pour la théorie de l'antitoxie.

Ces observations, faites dans le laboratoire, ne tar-

dèrent pas à être confirmées par les essais de sérothérapie antitétanique pratiqués sur l'homme.

Après le cas publié par Baginski en 1891 — celui d'un enfant de neuf mois traité sans succès — ces essais se multiplièrent, et dans une communication faite en 1896 au Congrès de Nancy, M. Haushalter pouvait réunir 44 observations de tétanos traité par la sérothérapie. Dans cette statistique, qui ne comprenait certes pas la totalité des malades sérothérapisés, on trouve 26 guérisons et 18 morts, soit une mortalité de 40 p. 100.

Or MM. Roux et Vaillard adoptent, pour la mortalité du tétanos avant l'emploi du sérum, la proportion de 50 p. 100. L'influence du nouveau traitement serait donc ici peu sensible, et peut-être discutable.

D'autant plus discutable, que l'analyse des observations montre les cas heureux comme étant tous des cas à marche lente, dont on sait qu'ils ont normalement une tendance naturelle à la guérison.

Pour mieux apprécier l'influence du sérum, il suffit d'ailleurs de constater que l'issue a été mortelle dans les 15 cas où le traitement a été le plus précoce, et où, de par les données de l'expérimentation, on devait avoir cependant le plus de chances de succès.

Ainsi, dans les formes graves du tétanos, dans le tétanos à marche rapide, le sérum des animaux immunisés n'est pas actif; d'où l'on peut conclure, avec M. Vaillard, que le sérum antitétanique, dont l'on avait fait le prototype des sérums antitoxiques, pourrait bien, sans doute comme tous les sérums thérapeutiques, n'avoir pour effet que de stimuler les phagocytes dans leur rôle de défense vis-à-vis du bacille tétanique et de ses spores.

Fallait-il dès lors bannir tout espoir de guérir le tétanos déclaré, chez l'homme, et rejeter toute tentative sérothérapique ? C'eût été assurément dépasser les indications de la clinique, et méconnaître les données de la statistique, qui, sans aucun doute, traduisaient une diminution appréciable de la mortalité.

Aussi MM. Roux et Vaillard formulèrent-ils ainsi la conduite à tenir en présence d'un cas de tétanos : Injecter aussitôt, et d'emblée, une centaine de centimètres cubes de sérum très actif, et, si l'on est tout-à-fait sûr de l'asepsie du sérum, ne pas hésiter à faire l'injection dans le péritoine, pour en activer l'absorption ; exciser le foyer d'infection ; administrer encore, le lendemain et le surlendemain, cent centimètres cubes de sérum par jour ; si le tétanos est alors enrayé, et surtout si l'on a pu enlever le

foyer, donner encore du sérum après une dizaine de jours, de manière à prévenir ces retours de tétanos qu'on observe chez les animaux traités avec le sérum après infection par le virus vivant.

Une statistique toute récente, établie par M. F. Kœhler, apporte la preuve décisive de l'efficacité de traitement méthodique du tétanos déclaré chez l'homme.

M. Kœhler a pu réunir 96 cas, sur lesquels il a compté 63 guérisons (65,6 p. 100) et 33 décès (34,4 p. 100).

Certes ces cas sont loin d'être tous comparables, tant au point de vue de l'intensité, de la rapidité d'évolution du mal qu'au point de vue de la façon dont les malades ont été traités. Cependant il est incontestable que les résultats obtenus par la sérothérapie sont meilleurs que ceux obtenus par les méthodes de traitement classiques.

Ainsi une statistique de Richter, établie sur 224 cas avant l'introduction du sérum antitétanique dans la thérapeutique, montre que, si les symptômes ont apparu après une incubation inférieure à dix jours, la mortalité s'élève à 95,5 p. 100. Or, d'après la statistique de M. Kœhler, la mortalité, dans les cas à courte incubation, n'est plus, avec la sérothérapie, que de 43,8 p. 100, et elle s'abaisse même à 18,5

p. 100 dans les cas où cette incubation est supérieure à dix jours.

Il est encore très difficile, en se basant sur ces observations, de dire jusqu'à quel jour de la maladie le traitement sera efficace, quelles sont les doses minimum à employer, et de pronostiquer le résultat définitif.

Cependant, la conclusion générale de M. Kœhler est que le sérum doit être employé de bonne heure, à fortes doses et à plusieurs reprises. Plus l'incubation de la maladie aura été longue, plus les chances de guérison seront nombreuses.

Il ne faudra pas oublier non plus ce fait, mis en lumière par MM. Tizzoni et Cattani, que le sérum de chien vacciné possède les propriétés les plus immunisantes pour prévenir le mal, mais non pour le guérir.

*
* *

Si le sérum antitétanique est, ainsi qu'on vient de le voir, d'une efficacité très conditionnelle contre le tétanos déclaré, il reste du moins prouvé, par les recherches expérimentales et par les essais pratiques, qu'il jouit de propriétés préventives des plus certaines.

Sur ces propriétés, M. Nocard a pu baser les règles précises de la prévention du tétanos en méde-

cine vétérinaire ; et les observations qu'il a pu réunir sur ce point de prophylaxie, prouvent que l'on est maintenant bien armé contre l'affection redoutable qui, dans certains milieux, faisait échouer le plus grand nombre des opérations pratiquées par les vétérinaires.

Dans une série d'observations relevées du 1er août 1895 au 1er juin 1897, on trouve que 2727 animaux, dont 2395 chevaux, ânes ou mulets, 44 taureaux, 82 béliers ou agneaux et 206 porcs, avaient été traités préventivement par le sérum antitétanique. Les uns — 2300 animaux — avaient reçu la première injection de sérum aussitôt après l'opération qu'ils avaient subie : castration, amputation de la queue, ablation de champignons ou de tumeurs, opérations de la cryptorchidie et de la hernie ombilicale ou inguinale, etc. ; et pas un seul de ces 2300 animaux ne prit le tétanos. Les autres — plus de 400 sujets — n'avaient reçu la première injection que plus ou moins tard, deux, trois, quatre jours et plus après le traumatisme accidentel dont ils avaient été victimes : clou de rue, enclouure, javart, morsures, blessures par dents de herse, coups de pied, chutes graves, blessures souillées par de la terre ou du fumier, etc.

Bien que les prévisions de succès fussent moins

favorables pour ces animaux, aucun d'eux ne succomba au tétanos.

En parcourant ces observations, communiquées à M. Nocard par de nombreux (63) vétérinaires, on constate que les animaux traités appartenaient presque tous à des écuries, à des fermes, à des villages où le tétanos avait fait des victimes quelques jours, quelques semaines ou quelques mois auparavant, et que nombre d'entre eux étaient les voisins immédiats d'animaux tétaniques.

Pendant le même temps, ces soixante-trois vétérinaires, qui n'avaient perdu aucun des 2727 animaux traités préventivement par le sérum antitétanique, observaient 259 cas de tétanos sur des animaux non traités.

On peut donc conclure maintenant, en toute certitude, que la sérothérapie antitétanique, employée préventivement, est dans la pratique, comme dans le laboratoire, d'une efficacité complète.

Il serait dès lors indiqué d'appliquer à l'homme cette prévention du tétanos, au moins en temps de guerre et toutes les fois que le chirurgien constatera des blessures souillées de terre. Dans ces conditions, l'injection du sérum antitétanique sera obligée, comme complément indispensable des premiers pansements.

Il en devrait être de même, comme le conseille

M. Haushalter, dans les pays tels que l'Islande, la Suède, le Danemark, les Antilles, le Brésil, où le tétanos est fréquent ; et aussi dans les pays où l'on est exposé aux flèches des indigènes, comme aux Nouvelles-Hébrides, dont les naturels, d'après les recherches faites par M. Le Dantec, trempent leurs flèches dans la vase de certains marais où vit le bacille du tétanos, et en rendent ainsi les blessures mortelles.

* * *

Tel était l'état de la question au commencement de l'année 1898 ; mais bientôt devaient être connus les résultats de nouvelles recherches, faites par M. E. Roux et A. Borrel, qui marquaient un nouvel effort pour porter la sérothérapie antitétanique du terrain de la prophylaxie, où elle semblait devoir surtout se cantonner, sur le terrain de la thérapeutique, où elle était restée si longtemps discutable. En même temps ces recherches donnaient l'explication des incertitudes du traitement sérothérapique dans le tétanos.

M. Wassermann, mélangeant de la toxine tétanique à de la substance nerveuse, et injectant le mélange sous la peau des animaux, voyait ceux-ci rester indemnes de tétanos ; de cette curieuse expérience,

il avait aussitôt conclu que la substance nerveuse détruit la toxine tétanique. On voit l'importance de cette conclusion. Elle conduisait immédiatement à une *opothérapie* spéciale, par l'injection d'extrait de cette substance nerveuse antitétanique.

Mais MM. Roux et Borrel, reprenant cette expérience, montrent que la toxine tétanique, mélangée à la substance nerveuse, n'est pas détruite, et qu'elle adhère seulement aux débris de la substance cérébrale à la manière d'une matière colorante. Introduite alors sous la peau, ainsi fixée aux cellules nerveuses, elle ne diffuse pas, mais est englobée et digérée par les phagocytes en même temps que les débris des cellules.

Il ressort de cette observation que la toxine tétanique a une affinité spéciale pour les cellules nerveuses. Et de fait, si l'on pratique chez un animal l'injection intra-cérébrale de toxine tétanique, celui-ci prend un tétanos suraigu, avec hallucinations, crises convulsives, etc., et peut succomber en moins de 12 heures.

Même les animaux possédant, soit l'immunité active, soit l'immunité passive (par le sérum), contre le tétanos ordinaire, succombent à ce tétanos cérébral.

D'où l'indication, pour empêcher la mort de sur-

venir chez le tétanique par suite de l'imprégnation de ses cellules cérébrales par la toxine, de faire agir le sérum antitétanique sur les cellules nerveuses elles-mêmes, chez l'animal ou chez l'homme en puissance de tétanos.

L'expérience, faite par MM. Roux et Borrel, a confirmé les prévisions de ces auteurs.

Le cobaye tétanique qui reçoit 4 gouttes de sérum dans chaque hémisphère cérébral, guérit le plus souvent. Toutefois, si les contractures existent déjà, c'est-à-dire si les parties supérieures de la moelle sont déjà touchées, la mort n'est pas évitée.

Dans le traitement de l'homme tétanique, il était donc indiqué, dès les premiers symptômes déclarés, de porter la toxine tétanique directement dans le cerveau afin de prévenir son imprégnation par les toxines, et d'éviter ainsi l'atteinte fatale.

Aussitôt formulée, cette indication a reçu son application ; plusieurs chirurgiens en France ont tenté l'opération. Ces premiers essais n'ont malheureusement pas été couronnés du succès que faisaient prévoir les belles expériences de MM. Roux et Borrel.

Mais certaines conditions cliniques, encore non dégagées, sont peut-être intervenues, et il serait prématuré d'abandonner dès à présent toute tentative de cette nature.

D'autant plus que, tout récemment, M. Rambaud, de l'Institut Pasteur de New-York, a publié une observation très saisissante de sérothérapie antitétanique intracérébrale suivie de succès.

A la suite d'une blessure grave de la jambe, ayant nécessité l'amputation, un individu avait été pris de tétanos, et lorsque la sérothérapie fut décidée, le trismus était complet. M. Rambaud appliqua au patient deux couronnes de trépan et lui injecta, au niveau des circonvolutions frontales, à une profondeur de 7 centimètres dans la masse des hémisphères, environ un centimètre cube de sérum antitétanique. L'effet de ces injections parut presque immédiat, et dès qu'il fut sorti du sommeil anesthésique, le malade apparut nettement amélioré; dès le troisième jour, il pouvait articuler quelques mots, et après la première semaine, il pouvait prendre de la nourriture.

Ces nouvelles recherches de MM. Roux et Borrel, et leurs heureuses applications sont, en tout cas, des plus instructives. Elles dirigeront l'action thérapeutique vers les organes qui peuvent avoir une affinité spéciale pour telle ou telle toxine, et la sérothérapie générale fera peut-être place, dans l'avenir, à la sérothérapie *localisée*.

Il s'agira alors de neutraliser sur place les organes

particulièrement atteints ; et en concentrant ainsi l'effort des sérums, dont l'action était sans doute, dans bien des cas, étendue à tort à tout l'organisme et diffusée outre mesure, on aura peut-être l'explication de l'échec ou de l'insuffisance de plusieurs de ces sérums.

CHAPITRE VII

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA DIPHTÉRIE

Le mémoire de MM. Behring et Kitasato, publié en décembre 1890, était consacré au tétanos et à la diphtérie ; et les conclusions relatives à la sérothérapie étaient également applicables aux deux maladies.

Cependant il était visible que les auteurs étaient plus satisfaits des expériences faites avec le tétanos que de celles faites avec la diphtérie. Les difficultés techniques de l'immunisation du lapin et du cobaye contre cette dernière maladie étaient assez grandes, et le sérum des animaux le mieux immunisés ne se montrait pas aussi actif, à beaucoup près, que celui des animaux vaccinés contre le tétanos.

On peut dire aujourd'hui que si MM. Behring et

Kitasato n'ont pas été frappés par l'action du sérum antidiphtérique qu'ils ont eu les premiers entre les mains, c'est parce qu'ils voulaient le juger surtout au point de vue de leur théorie spéciale de l'antitoxie.

Et cependant, contrairement au jugement de ses inventeurs, le sérum antitétanique, dont le pouvoir antitoxique paraissait si merveilleux, a fini par devenir un sérum purement préventif, tandis que le sérum antidiphtérique, moins apprécié au point de vue de l'antitoxie, est devenu le type glorieux du sérum curatif.

Toujours est-il que les débuts de l'application de la sérothérapie à la diphtérie humaine furent un peu difficiles ; ce qui n'a rien d'étonnant, attendu que les essais se faisaient dans le pays même de l'inventeur et dans son entourage, et que ses effets ne frappèrent pas très vivement les médecins qui les observèrent tout d'abord. Ceci prouve une fois de plus que l'on voit bien seulement ce que l'on connaît déjà.

Les premiers résultats de cette sérothérapie étaient cependant déjà très remarquables. Si l'on excepte la première statistique apportée dès les premiers mois de 1893 par MM. Behring et Boer, relatant 24 guérisons sur 60 enfants traités, on relève en effet, se suivant de très près, toute une série de très beaux résultats.

Ce sont d'abord les statistiques de MM. Schubert

et Canon, qui n'ont respectivement que 20 et 10 décès pour 100.

Puis arrive M. Kossel, avec une belle statistique portant sur 233 enfants, et 77 guérisons sur 100.

Puis M. Körte donne les observations de 121 enfants traités à l'hôpital Urban, de Berlin, avec le sérum de Behring ; la mortalité n'atteignait que 33 pour 100, alors qu'elle s'élevait à 53 pour 100 dans une série de 106 autres diphtériques traités par les méthodes ordinaires.

Enfin vinrent les statistiques de MM. Katz et Baginsky, qui avaient employé un sérum préparé par M. Aronson et n'avaient eu qu'une mortalité de 13 pour 100 sur 290 cas, etc.

Malgré tous ces succès, la sérothérapie faisait difficilement son chemin, et en France, où l'on s'était si facilement laissé séduire par la tuberculine de M. Koch — peut-être un peu à cause de cela même — on ne prêtait nulle attention aux si intéressantes communications des médecins allemands.

C'est alors qu'au Congrès de Budapesth, le 2 septembre 1894, M. Roux lut son beau mémoire sur les sérums antitoxiques, et sur le traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique.

Par la rigueur de son expérimentation, par la netteté de son observation clinique, appuyée d'une

statistique éclatante, M. Roux sut donner à la valeur de la sérothérapie antidiphtérique son juste relief, et entraîna la conviction du monde médical, bientôt enthousiasmé.

Grâce à cette étude de M. Roux, la nouvelle médication était aussitôt adoptée chez nous, et ses bienfaits se chiffrent aujourd'hui par de tels résultats statistiques, qu'il ne peut plus être question d'en contester l'incomparable valeur.

Dans son mémoire, M. Roux donnait avec détails la technique d'immunisation à laquelle il s'était arrêté : injections sous-cutanées à des chevaux de doses répétées et croissantes de bouillons de culture du bacille diphtérique, obtenus très toxiques par un large contact avec l'air, filtrés sur porcelaine, et enfin additionnés d'iode sous forme d'un tiers de liquide de Gram. Après les premières injections, on pouvait, soit augmenter les doses de toxine iodée, soit remplacer celle-ci par la toxine pure.

M. Roux avait choisi le cheval comme sanguifère, parce que cet animal peut fournir de grandes quantités de sérum, et surtout parce que son immunisation est relativement facile. En 80 jours, en partant de 1/4 cc. de toxine iodée, on peut arriver à faire supporter à cet animal, sans grande réaction locale, jusqu'à 250 cc. de toxine pure.

Les chiens immunisés contre la diphtérie fournissaient aussi un sérum très actif ; les moutons et surtout les chèvres sont, par contre, très sensibles au poison diphtérique, et leur immunisation demande à être faite avec beaucoup de prudence. Il en est de même pour les vaches, dont le lait pourrait, d'ailleurs, devenir une source importante d'antitoxine, source qui n'a pas encore été, pensons-nous, utilisée.

La toxine employée par M. Roux pour immuniser ses animaux était capable de tuer un cobaye de 500 grammes à la dose de 1/10 de centimètre cube. Pour rendre cette dose inoffensive, il suffisait que le cobaye eût reçu douze heures auparavant 1/50000 de son poids de sérum antitoxique, soit 1 centième de centimètre cube.

Si l'on introduisait la toxine la première, il fallait alors d'autant plus de sérum qu'on intervenait plus tard ; après six heures, des injections de sérum à 1/1000 étaient efficaces, mais après douze heures, elles ne l'étaient plus. Après l'inoculation sous-cutanée du bacille diphtérique, l'intervention était encore active dix-huit heures après l'infection.

***

Après avoir vérifié et mesuré la valeur préventive

et curative de son sérum antidiphtérique, M. Roux en commença l'application au traitement de la diphtérie humaine, et sa première statistique, bien faite pour emporter la conviction, se résumait en ces chiffres:

Du 1er février au 24 juillet 1894, 448 enfants soumis au traitement sérothérapique, à l'Hôpital des Enfants malades, avaient fourni une mortalité de 24 à 33 p. 100. Or la mortalité avait été, dans le même milieu, de 1890 à 1894, de 51,71 p. 100. Le bénéfice procuré par le traitement, toutes conditions restant les mêmes, avait donc été de 27,38 p. 100.

En considérant à part les angines diphtériques associées au streptocoque, on trouvait, pour ces angines dont on connaît l'extrême gravité, une mortalité de 34,28 p. 100 au lieu de la mortalité habituelle de 87 p. 100.

Ces admirables résultats étaient obtenus en se conformant à la règle suivante : à tous les malades entrants, on donnait systématiquement 20 cc. de sérum, en une seule piqûre, sous la peau du flanc.

L'injection n'était pas renouvelée si l'examen bactériologique établissait qu'il ne s'agissait pas de diphtérie. Autrement, 24 heures après, on faisait une

seconde injection de 20 cc. ou de 10 cc. et les deux injections suffisaient le plus souvent pour mener à bien la guérison.

Sous l'influence de ce traitement, l'état général des malades restait excellent, les fausses membranes, dont le développement était d'abord arrêté, se détachaient après 36, 48, 72 heures au plus tard.

La température baissait souvent dès la première injection, et si elle persistait, on faisait une troisième injection de 20 cc. ou 10 cc.

Dans les cas d'angines associées au streptocoque, il fallait prolonger les injections de sérum, dont la quantité employée a pu être portée jusqu'à 75 cc.

Bien entendu, ces résultats furent contestés par quelques médecins. Ils devaient l'être, et il était bon qu'ils le fussent, car la méthode ne pouvait que gagner à être discutée. On invoqua, entre autres arguments, la bénignité de la constitution médicale dipthérique de l'époque.

Après quatre années de pratique, on peut maintenant voir ce qui reste de toutes ces objections opposées à la sérothérapie antidiphtérique.

La statistique ci-dessous, établie par Charles Richet, dispense de toute argumentation.

Voici d'abord la mortalité générale à Paris, depuis 1865 jusqu'à 1896 :

Mortalité annuelle par diphtérie
à Paris.

1865	— 945	1881	— 2211
1866	— 808	1882	— 2244
1867	— 696	1883	— 1781
1868	— 773	1884	— 1928
1869	— 799	1885	— 1655
1870	— 881	1886	— 1512
1871	— 873	1887	— 1585
1872	— 1135	1888	— 1729
1873	— 1164	1889	— 1706
1874	— 1008	1890	— 1668
1875	— 1328	1891	— 1361
1876	— 1572	1892	— 1403
1877	— 2393	1893	— 1192
1878	— 1995	1894	— 982
1879	— 1783	1895	— 440
1880	— 2048	1896	— 423

La seule inspection de ce tableau montre nettement qu'à partir de 1894, la mortalité s'est abaissée rapidement pour tomber à 423 en 1896 : c'est-à-dire beau-

coup plus bas qu'en 1867 (minimum), lorsque la population de Paris était bien moindre.

Même constatation à Marseille, pour prendre un autre exemple (1) :

Mortalité annuelle par diphtérie à Marseille.

1881	— 397	1889	— 363
1882	— 385	1890	— 675
1883	— 367	1891	— 779
1884	— 346	1892	— 573
1885	— 354	1893	— 365
1886	— 581	1894	— 326
1887	— 524	1895	— 120
1888	— 468	1896	— 135

Si nous faisons la moyenne des années 1891 à 1893, nous trouvons une mortalité annuelle moyenne de 490 ; en 1894, dans l'année où le sérum a été employé seulement pendant les deux derniers mois, la mortalité est tombée à 336, et enfin, en 1895 et 1896, elle est descendue à 120 et 135 : moyenne 127, ce qui fait une diminution de 75 p. 100, diminution plus forte encore que celle observée à Paris.

1. Thèse de M. G. Engelhart : La Diphtérie à Marseille, Paris, Steinheil, 1897.

Reprenant la statistique parisienne, si nous supposons pour chaque semaine des années 1890-1893

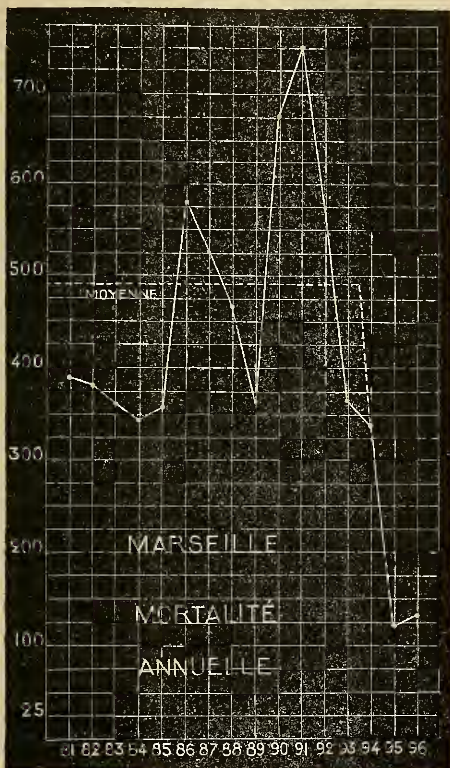


Fig. 2

Tracé montrant les oscillations de la mortalité annuelle par diphtérie, à Marseille, de 1881 à 1896.

une mortalité égale à 100, la mortalité devient respectivement en 1894 et pour les années 1895-1897 :

Mortalité proportionnelle, par 2 semaines.

(LA MORTALITÉ DE 1890-1893 = 100)

Premier semestre.		Deuxième semestre.	
1894	1895-1897	1894	1895-1897
116 . . .	32	70 . . .	11
87 . . .	32	80 . . .	32
83 . . .	20	82 . . .	25
72 . . .	32	71 . . .	25
85 . . .	30	76 . . .	40
94 . . .	35	41 . . .	23
75 . . .	38	22 . . .	25
89 . . .	40	29 . . .	24
76 . . .	29	29 . . .	31
81 . . .	25	34 . . .	30
70 . . .	28	24 . . .	35
66 . . .	15	40 . . .	34
72 . . .	29	20 . . .	38

Ces chiffres montrent nettement à quel moment la mortalité s'est abaissée : c'est aux 37e et 38e semaines de 1894, c'est-à-dire à la fin de septembre, au moment même où le sérum a été donné contre la diphtérie. A partir de ce moment, la mortalité, même dans les semaines les plus défavorables, est toujours au dessus de 40 p. 100 de la mortalité antérieure. Elle est descendue une fois à 11 p. 100.

La figure ci-dessous rend manifeste ce résultat. Pour le rendre visible, on a dû faire la proportion centésimale, car la diphtérie est une affection éminement saisonnière, et les différences constatées entre les semaines d'été et les semaines d'hiver rendraient moins évidentes les conclusions.



Fig. 3.

La ligne droite partant de 100 représente la mortalité moyenne par diphtérie pour 1890-1893.

La moitié gauche du tracé en ligne brisée donne, par groupes de deux semaines, les oscillations de cette mortalité en 1894 ; et la moitié droite en donne les oscillations moyennes pour la période 1895-1897.

Il ne paraît pas que le graphique ci-dessus puisse laisser quelque place au doute sur le moment où la mortalité a baissé.

A cette démonstration péremptoire, il faut ajouter

qu'on peut calculer, non seulement la mortalité absolue, mais encore la mortalité par rapport aux cas de diphtérie constatée. Les statistiques hospitalières de Paris nous permettent de faire ce calcul, et il est d'autant plus légitime que, sauf de rares exceptions, c'est dans les hôpitaux que la plupart des décès par diphtérie se produisent.

Voici quel a été, pour la diphtérie, dans les hôpitaux de Paris, le rapport de la mortalité aux admissions (par groupes de 4 semaines) depuis 1893. Nous supposons égal à 100 le nombre des admissions :

Mortalité, pour 28 jours, par rapport à 100 admissions

(DIPHTÉRIE — HÔPITAUX DE PARIS)

	1893	1894	1895	1896	1897	1898
1	51	52	17	16	12	17
2	40	36	16	14	17	13
3	49	49	9	16	18	23
4	50	38	14	20	15	13
5	38	44	17	13	14	11
6	45	41	11	15	11	18
7	51	31	7	21	13	10
8	45	36	9	10	11	14
9	45	29	13	13	7	16
10	46	12	9	13	8	15
11	34	10	10	14	22	17
12	44	16	9	12	8	»
13	45	7	20	20	16	»

Autrement dit, en chiffres ronds, la mortalité (proportion des décès aux admissions) était en 1893, de 45 décès pour 100 ; elle est tombée, en 1895, à 12 p. 100 ; en 1896, à 15,2 p. 100 ; en 1897, à 13,2 p. 100, et en 1898, à 14,5 p. 100 : soit, pour la période 1895-1898, à 14 p. 100 ; et cette descente de la courbe de mortalité est brusque ; elle répond exactement au moment où le traitement sérothérapique a été introduit par M. Roux dans les hôpitaux de Paris.

*
* *

Avec de tels résultats, on comprendra qu'aujourd'hui la sérothérapie curative de la diphtérie ne trouve pour ainsi dire plus d'adversaires ; et, de fait, le médecin qui, la refusant, aurait à lutter contre la volonté des parents du malade, engagerait sa responsabilité à un tel point, que cette lutte n'est plus possible.

Mais la sérothérapie préventive elle-même est, dans des conditions déterminées, avec des indications précises de personnes à préserver dans un milieu dangereux, généralement acceptée.

Il faut toutefois, d'après les expériences mêmes de M. Roux, ne compter, après l'injection du sérum antitoxique, que sur une protection de quelques

jours, de quelques semaines au plus, protection bien différente par suite, de celle qui est acquise chez les animaux, par des injections successives de poison diphtérique.

Mais la durée de cette protection est bien suffisante, car la diphtérie a un décours rapide, et grâce aux procédés actuels de désinfection, les milieux contaminés ne restent plus longtemps dangereux.

A la campagne, les médecins emploient maintenant très volontiers cette sérothérapie préventive, à laquelle ils attribuent l'arrêt de petites épidémies, dont l'extension était imminente.

CHAPITRE IX

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA STREPTOCOCCIE

Le streptocoque joue un rôle tout-à-fait à part dans la pathologie humaine, sous les formes différentes, mais toutes graves, de l'érysipèle, de la septicémie puerpérale, de la broncho-pneumonie, des suppurations phlegmoneuses et des multiples complications de toutes les autres infections microbiennes aiguës, du rhumatisme, des fièvres éruptives, de la diphtérie surtout, où sa présence aggrave toujours le pronostic. Aussi s'empressa-t-on de chercher, dans la nouvelle méthode sérothérapique, dès qu'elle fut formulée, le moyen de combattre cette redoutable infection, continuellement menaçante.

M. Lingelsheim et M. Paolis, en injectant des cultures vivantes aux animaux ; M. Roger, en em-

ployant des cultures stérilisées ; M. Mironoff, en combinant ces deux procédés, ont également réussi à réaliser la première étape de toute sérothérapie, c'est-à-dire à vacciner des animaux. Puis M. Roger, M. Marmorek et nombre d'autres expérimentateurs apportèrent la preuve des propriétés thérapeutiques du sérum des animaux ainsi préparés.

La préparation des animaux présente quelques particularités qu'il importe de connaître. Ainsi, lorsque l'on injecte à un cheval des cultures vivantes de streptocoque, son sérum — qui peut d'ailleurs contenir des streptocoques actifs pendant la première semaine et être infectieux — reste toxique jusqu'à la fin de la troisième semaine, et peut, dans cette période, tuer un lapin en quelques jours à la dose de un centimètre cube.

Après la troisième semaine ce sérum, qui n'est à aucun degré bactéricide *in vitro*, possède cependant un pouvoir préventif et curatif manifeste.

Il est en outre antitoxique, en ce sens qu'il neutralise, chez le lapin, l'action toxique du sérum de cheval en voie d'immunisation.

Sa valeur préventive est considérable : à la dose de deux centimètres cubes injectés sous la peau d'un lapin vingt-quatre heures avant l'inoculation virulente, il préserve cet animal.

Employé comme agent curatif, il préserve, à la dose de un centimètre cube, un lapin infecté depuis trois heures avec une dose dix fois plus forte que la dose mortelle minimum.

Aussitôt établie cette base expérimentale — et cette étude est surtout due à M. Marmorek — le sérum antistreptococcique fut introduit dans la thérapeutique.

Une première tentative, assez peu encourageante, de la part de M. Gramakowsky, fut suivie de résultats positifs obtenus, d'abord par MM. Charrin et Roger, puis par M. Marmorek, par M. Chantemesse, et enfin par de nombreux médecins.

Dans le traitement de l'érysipèle, cette sérothérapie a donné des résultats satisfaisants, mais ne paraissant pas très supérieurs à ceux que procurent les traitements classiques.

D'autre part, dans le traitement de la septicémie puerpérale, pour lequel on avait conçu de grandes espérances, les résultats ont été très inégaux, tantôt fort encourageants, tantôt assez décevants.

On pouvait tout d'abord mettre ces incohérences sur l'absence de règles fixes dans l'immunisation des animaux.

M. Marmorek (1895), pour obtenir de grandes quantités de sérum, s'adressait à de gros animaux,

cheval et âne, le premier très résistant à l'infection streptococcique. L'immunisation était obtenue par cet auteur en injectant sous la peau de ces animaux un streptocoque extrêmement virulent, d'abord à doses faibles, puis à doses progressivement plus élevées, de façon que chaque inoculation fût suivie d'une réaction énergique. De fait, il faut une année pour rendre dans ces conditions, un cheval capable de fournir un sérum thérapeutique actif.

Les résultats obtenus par M. Marmorek avec son sérum furent d'abord les suivants : 411 malades atteints d'érysipèle, traités par la sérothérapie, donnèrent 14 décès, soit une mortalité de 3,4 p. 100. Les observations mentionnent une amélioration de l'état général de la cinquième à la douzième heure après la première injection. Dans les deux ou trois heures qui suivent celle-ci, il y a élévation de la température ; mais, surtout lorsque l'intervention est précoce, la courbe redescend vite au niveau normal. L'albuminurie manque aussi chez les malades traités de bonne heure, et disparaît rapidement chez les autres. La dose moyenne injectée était de 10 centimètres cubes. La quantité totale maximum atteignait 120 centimètres cubes en dix jours.

Dans sept cas de fièvre puerpérale où le streptocoque était seul en cause, on n'eut à enregistrer

aucune terminaison fatale. Dans trois cas où il y avait association avec le coli-bacille, trois morts. Dans cinq cas où il y avait association avec le staphylocoque blanc ou doré, deux morts.

De son côté, M. Roger pose cette règle que, pour obtenir de bons effets thérapeutiques, il faut employer des doses considérables de sérum ; et il en a donné, par des injections répétées, jusqu'à 60 centimètres cubes par jour.

Est-ce bien la technique de l'immunisation des animaux, et le mode d'administration du sérum aux malades qui sont les causes réelles de l'inégalité des résultats obtenus ? Il semble qu'il y ait lieu de tenir compte d'un autre facteur, d'importance bien plus grande.

Le streptocoque n'est pas, en effet, une espèce bien définie ; tout au moins en existe-t-il, comme du bacille cholérique, de nombreuses variétés, ayant chacune leur virulence spécifique, et ne paraissant pas capables de conférer une immunité réciproque.

Pour M. Jules Courmont, le streptocoque avec lequel M. Marmorek a fait ses recherches, ne serait pas le véritable streptocoque de l'érysipèle, et le sérum obtenu dans ces conditions favoriserait même l'infection streptococcique légitime chez le lapin, plutôt qu'il ne l'atténuerait.

Comme ce dernier point a été dans la suite contesté par M. Lemoine, la question doit être considérée comme étant encore à l'étude.

Rappelons toutefois que, dès 1893, M. Behring distinguait deux classes de streptocoques : ceux de la pneumonie, des affections puerpérales et des séreuses; et ceux de la scarlatine et des pyémies.

M. Mironoff, d'autre part, en 1894, soutenait qu'on ne peut jamais immuniser complètement des animaux contre le streptocoque, et que le sérum obtenu, suffisant comme vaccin, échoue régulièrement lorsque l'infection est déjà en marche.

*
* *

En résumé, il paraît ressortir de ce qui précède, tant de l'incertitude du point de départ microbique, que de l'insuffisance et de l'irrégularité des résultats thérapeutiques, que la question de la sérothérapie antistreptococcique est à reprendre en entier.

Son importance est considérable. Non seulement en effet plusieurs essais semblent avoir montré que cette sérothérapie possédait quelque efficacité contre la pneumobacillose et contre la scarlatine; mais il serait à souhaiter que l'on disposât d'un complément de thérapeutique sûr à joindre à la sérothé-

rapie antidiphtérique dans le traitement des angines diphtériques avec association de streptocoques.

Les premières tentatives de combinaison des deux sérums dans le traitement de ces angines n'ont pas donné les résultats qu'on en attendait. Plus tard, M. Marmorek a cherché à préparer un sérum à la fois antistreptococcique et antidiphtérique, en pratiquant chez le cheval une double immunisation; mais il n'a pas fait connaître les résultats de cette nouvelle combinaison que l'on doit considérer par suite comme n'étant pas encore mise au point.

CHAPITRE X

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA PNEUMONIE

La sérothérapie antipneumococcique fait partie du groupe des premières applications du principe de la nouvelle méthode, car les expériences de MM. Foa et Carbone, les premières en date sur cette question, ont été faites en 1891.

Depuis cette époque, un nombre considérable de recherches ont été entreprises sur ce même sujet, très favorable aux expériences de laboratoire.

En effet, le pneumocoque est un microrganisme aujourd'hui bien déterminé, et très virulent pour certains animaux, tels que le lapin ou la souris, qui sont également susceptibles d'acquérir une solide vaccination contre cette infection.

Pour obtenir cette vaccination, le procédé le plus sûr, adopté d'une façon générale par les expérimen-

tateurs, consiste à prendre les organes d'un lapin ayant succombé à l'infection pneumococcique, à les hacher, à les mettre à macérer dans le double de leur poids d'eau en présence d'un antiseptique tel que le thymol, (pour empêcher la destruction des substances vaccinantes par la putréfaction), puis, après 24 heures, à filtrer sur bougie la macération ainsi obtenue.

Le liquide filtré confère une bonne immunité aux lapins, dont on peut alors prendre le sang destiné aux essais préventifs et thérapeutiques.

D'abord MM. Foa et Carbone, puis MM. Emmerich et Fawitzky, ont en effet prouvé que le sérum des animaux immunisés contre le pneumocoque jouissait du double pouvoir vaccinateur et curateur ; et cette conclusion a été confirmée par les nombreux auteurs qui ont, dans la suite, repris et varié ces premières expériences.

Il est même acquis, maintenant, que le sérum antipneumonique est un de ceux dont la capacité vaccinale est le plus développée. Avec deux, trois ou quatre gouttes de sérum d'un lapin vacciné, prélevé le vingt-quatrième jour, on peut prémunir une souris contre les effets d'une infection mortelle.

On a beaucoup discuté, précisément à propos de ces expériences, sur la question de savoir si le

sérum était bactéricide, atténuant ou antitoxique : trois hypothèses qui se présentent toujours quand il s'agit d'établir le mécanisme de l'action d'un sérum actif.

Chacune de ces théories a eu ses partisans, qui ont apporté les uns et les autres des expériences favorables à leur hypothèse.

Le moment n'est pas venu de prendre décidément parti pour l'une ou l'autre de ces théories, d'une façon exclusive ; mais, comme nous aurons encore à l'indiquer dans d'autres chapitres, après avoir pesé tous les arguments apportés sur ce point spécial, nous inclinerions fortement à conclure, avec M. Issaef, que l'action du sérum des animaux immunisés est surtout celle d'un stimulant de l'activité des phagocytes.

*
* *

En dépit de l'excellente base expérimentale de la sérothérapie antipneumococcique, les applications de cette nouvelle médication à la thérapeutique humaine n'ont pas été très nombreuses.

Les premiers essais en sont dus à MM. Klemperer, au commencement de l'année 1892. Dans une première série de six pneumoniques ainsi traités, ces auteurs constataient, de six à douze heures après

l'injection de six centimètres cubes de sérum, un abaissement de température et un ralentissement du pouls et de la respiration. Dans deux cas, la déferveseence s'était maintenue définitivement.

Dans une seconde série de douze cas, pour lesquels l'injection de sérum avait été un peu plus abondante (10 centimètres cubes), la crise définitive s'était produite peu après l'injection pour cinq cas, et pour les sept autres, on avait noté un amendement très appréciable de tous les symptômes.

Peu après, MM. Foa et Carbone faisaient connaître l'observation d'un pneumonique dont la maladie avait été jugulée au 4e jour par deux injections consécutives de 5 centimètres cubes de sérum de lapin immunisé; et dans une série de 10 nouveaux cas, M. Foa, avec M. Scabia, obtenait décidément, huit fois sur dix, la défervescence définitive le soir ou le lendemain d'une première injection de 5 à 7 centimètres cubes de sérum.

Au total, dans la première phase de la question, une quarantaine d'observations de sérothérapie antipneumonique chez l'homme ont été publiées, et une seule fois le résultat a pu être considéré comme nul.

*
* *

A cette sérothérapie d'origine animale, il faut

ajouter la sérothérapie d'origine humaine imaginée par M. Audéoud qui a injecté, avec succès, à deux pneumoniques, du sérum provenant du sang d'un pneumonique convalescent. Quinze et vingt-quatre heures après l'injection, une crise décisive était obtenue.

Il faut enfin registrer le fait observé par M. Righi, d'une méningite aiguë à pneumocoques, guérie le huitième jour par une injection de un centimètre cube de sérum provenant d'un convalescent de méningite de même nature.

Cette activité du sérum humain a été contrôlée expérimentalement par MM. Charrin et Roger, puis par M. Maragliano ; et ces observations rappellent le fait, constaté d'abord par MM. Klemperer, que la sérosité des vésicatoires appliqués à des pneumoniques, une fois la crise produite, peut prémunir les lapins contre la septicémie pneumonique.

En présence d'essais aussi encourageants que ceux qui viennent d'être rapportés, on peut s'étonner que la sérothérapie de la pneumonie ne soit pas entrée dans la pratique courante : car, très fréquemment, la pneumonie est une maladie grave, résistant aux médications classiques.

Il faut sans doute attribuer cet arrêt au choix de l'animal sanguifère, choix imposé par les nécessités

expérimentales. En effet, le lapin est bien pauvre en liquide sanguin, et la production de la matière thérapeutique est assurément difficile.

D'autre part, il faudrait se garder d'employer le sérum de chien. Cet animal — détail curieux d'ailleurs — ne peut en effet produire de sérum immunisant, même après avoir résisté à l'infection pneumococcique. Alors qu'il devrait être considéré comme bien et dûment vacciné, son sérum reste dangereux, et, chez l'homme comme chez le lapin, il paraît favoriser l'infection plutôt que l'atténuer. Le sérum de chien non vacciné possède cette même propriété fâcheuse, qui n'est donc pas corrigée par le processus pneumonique.

MM. Menesse et Denys, de Louvain, ont fait connaître au Congrès de Nancy (août 1896) les bons effets qu'ils avaient obtenus de l'emploi du sérum de cheval immunisé. Ce sérum pourrait agir préventivement à la dose de un demi-centimètre cube contre une dose de virus cent mille fois mortelle. A la dose de quatre centimètres cubes, il assurerait la guérison.

Les essais de ces auteurs n'ont, il est vrai, porté que sur les animaux. Mais il serait indiqué de les appliquer à l'homme ; car, avec le cheval, on aurait une source abondante de sérum actif, grâce à laquelle

la nouvelle médication de la pneumonie pourrait rendre d'importants services.

*
* *

Il semble que la sérothérapie antipneumonique ne soit guère pratiquée actuellement qu'en Italie.

Au dernier Congrès de Turin (1898), plusieurs médecins ont présenté des sérums et des statistiques.

Aucune conclusion bien nette ne ressort de la discussion qui s'est engagée sur ce sujet, sinon que tout le monde est d'accord sur la valeur préventive du sérum des immunisés ; que sa valeur curative est surtout manifeste au début de l'infection, si on l'administre dans les premières vingt-quatre heures [1] ; que son action paraît nulle si l'infection est déjà généralisée, alors qu'on peut constater la présence du pneumocoque dans le sang ; enfin que ce sérum spécifique ne saurait être considéré comme antitoxique, et qu'il n'a aucune action sur les toxines extraites des cultures de pneumocoque.

1 Employant un sérum préparé par M. Pane, M. Cantieri a insisté sur cette observation que la sérothérapie traduit ses effets par un abaissement complet de la température, une diaphorèse abondante et une grande sensation de bien-être. Quant à la lésion pulmonaire, elle suivrait son cours ; mais l'apyrexie mettrait le malade dans des conditions de résistance très favorables.

CHAPITRE XI

LA SÉROTHÉRAPIE DU CHOLÉRA

Dès 1892, M. Lazarus constatait que le sérum des individus guéris du choléra était capable, à la dose de un dixième de centimètre cube, de prémunir le cobaye contre l'infection vibrionienne intrapéritonéale.

Avec un tel point de départ, il semblait que la question de la sérothérapie anticholérique dût être rapidement résolue ; et cependant, en dépit de nombreuses recherches, cette question est encore une des moins avancées du domaine de la sérothérapie, tant au point de vue du déterminisme de la production d'un sérum actif, qu'à celui du mécanisme de l'action d'un tel sérum.

Tout d'abord, l'infection expérimentale que l'on dé-

termine facilement chez les animaux par l'injection d'une culture virulente de vibrions cholériques dans le péritoine, n'est pas du tout comparable à la maladie que l'on observe chez les animaux inoculés par l'intestin. L'une est une véritable infection, et l'autre semble n'être qu'une intoxication. Dans la première, on constate que les microbes ont envahi le sang et les organes ; dans la seconde, ce microbe est resté aux portes de l'organisme sans y pénétrer, et les troubles sont seulement la résultante de l'absorption des toxines microbiennes sécrétées à la surface de l'intestin. Le choléra de l'homme, dans la presque totalité des cas, est constitué par cette forme toxique.

Or, en immunisant des animaux comme l'a fait M. Pfeiffer, soit en leur injectant des cultures stérilisées par la chaleur, soit en leur inoculant des doses progressives de vibrions vivants, on obtient bien un sérum actif, qui est même d'une extraordinaire efficacité contre l'infection virulente, mais qui est sans efficacité contre l'intoxication analogue au choléra humain, déterminé par l'infection d'origine intestinale.

Cette première difficulté paraît avoir été résolue, au moins en principe, par M. Ransom, qui s'est alors servi de poison soluble extrait des cultures cholériques pour préparer un sérum antitoxique.

MM. Metchnikoff, Roux, Tanrelli-Salimbeni, ont à leur tour fait des essais sérothérapiques contre l'intoxication vibrionienne avec des sérums obtenus de façon analogue, et ont constaté leur action efficace.

D'autres difficultés se présentaient cependant, qui devaient rendre bien difficile la formule de la préparation du sérum anticholérique.

Et tout d'abord la multiplicité de vibrions cholériques, plus ou moins comparables au vibrion décrit d'abord par M. Koch. Car on sait maintenant qu'on arrive à isoler des eaux, des déjections humaines, etc., des espèces vibrioniennes nombreuses qui peuvent êtres confondues avec le bacille-virgule.

Or, ces races distinctes étant admises, il fallait chercher si un animal, rendu réfractaire à l'un des vibrions, était immunisé contre tous les autres.

M. Gamaleia semble avoir prouvé que les animaux vaccinés contre le vibrion avicide, étaient également vaccinés contre le bacille-virgule ; mais M. Sanarelli, tout en confirmant la réalité de cette action réciproque, a montré de son côté qu'on ne pouvait pas la considérer comme constante.

C'est alors que MM. Pfeiffer et Issaef ont cru pouvoir faire de la propriété curative du sérum des animaux immunisés, la caractéristique du

bacille-virgule légitime. Mais une autre complication se présente, du moins au point de vue théorique : c'est que la propriété antitoxique du sérum peut s'observer chez des animaux non vaccinés, comme chez des individus n'ayant pas eu le choléra.

Ainsi le cheval, le chien, la poule même donnent un sérum anticholérique à des degrés variables ; variables non pas seulement avec l'espèce, mais avec chaque animal en particulier.

M. G. Klemperer a constaté d'autre part que le sang de personnes n'ayant pas été atteintes de choléra pouvait préserver le cobaye contre l'infection par le bacille-virgule : fait confirmé par M. Metchnikoff qui, sur 12 personnes ne présentant pas d'atteinte cholérique dans leurs antécédents, en a trouvé 5 possédant un sang antitoxique.

Faudrait-il en conclure, avec M. Klemperer, que la moitié du genre humain est rebelle au choléra ? Faudrait-il au contraire en induire que le choléra est une maladie qui sévit souvent sous des formes atténuées, dans les grandes épidémies comme en dehors des épidémies reconnues, et que nombre de personnes subissent des atteintes de la maladie sans le savoir ?

Nous accepterions volontiers cette dernière hypothèse, car nous savons qu'en temps d'épidémie, on a trouvé des bacilles cholériques dans les selles de

personnes qui n'avaient pas été malades, ou qui avaient à peine présenté une indisposition passagère. Nous savons aussi que les chiens, dont le sang est souvent anticholérique, prennent facilement un choléra bénin, dont ils ne meurent pas.

Mais voici pour compliquer encore la question : le sang d'individus ayant présenté une atteinte de choléra absolument légitime, pourrait, selon M. Metchnikoff, ne présenter, après la guérison, absolument aucune propriété préventive.

Enfin, l'examen des propriétés préventives du sérum des habitants de Versailles (dont les eaux renferment un bacille-virgule type, d'après Sanarelli) et des habitants de Lyon, villes indemnes de choléra, donna à M. Metchnikoff une proportion d'indidivus à sérum préventif inférieure à celle fournie par d'autres localités.

La propriété préventive du sérum ne serait donc pas ici la résultante de l'infection et de la vaccination. Cette conclusion n'est d'ailleurs pas pour nous déplaire, car, au cours de diverses hématothérapies et sérothérapies, dans nos expériences d'hématothérapie antistaphylococcique, dans nos essais de sérothérapie antituberculeuse aussi, Richet et moi nous avons observé que le sérum d'animaux normaux, non vaccinés, possédait un pouvoir immunisant incontestable.

Cette même remarque, nous l'avons faite encore, très récemment, dans nos expériences de sérothérapie contre le venin de l'anguille. Ce venin seul tue le lapin en quelques minutes; mélangé à du sérum de chien normal, il ne le tue qu'après quelques jours; mélangé à du sang de chien immunisé, il ne le tue plus.

La conclusion de MM. Issaef et Pfeiffer relative à la propriété préventive du sang des animaux normaux nous paraît donc légitime. Elle a d'ailleurs été acceptée, en partie au moins, par M. Metchnikoff.

En tout cas, cette propriété du sérum normal serait toujours inférieure à celle du sérum des animaux infectés ou guéris, recueilli dans la période comprise entre la quatrième et la septième semaine après le début de la maladie.

Cette remarque, formulée par MM. Issaef et Pfeiffer, est à retenir.

Si les conditions de la production d'un sérum anticholérique ne sont pas encore bien déterminées, il est possible cependant qu'en temps d'épidémie, les laboratoires étant alors munis d'une variété vibrionienne bien déterminée, toutes les difficultés que nous venons d'exposer, et qui sont en somme plutôt d'ordre théorique, s'évanouissent devant d'heureux résultats de thérapeutique appliquée à l'homme.

Ce succès de l'application à l'homme de la sérothérapie anticholérique est en effet vraisemblable, d'après ces antécédents expérimentaux. Mais il ne s'agit là que d'une simple prévision, car nous ne connaissons que trois cas traités par M. Freymouth pendant l'épidémie de Hambourg, et encore ce traitement fut-il fait avec du sérum provenant de convalescents.

Si l'on était dans la nécessité de préparer rapidement du sérum anticholérique, l'animal qui conviendrait comme sanguifère serait le chien. D'après les observations de MM. Pawlowski et Buchstaf, qui ont fait d'intéressantes expériences de sérothérapie anticholérique, le chien serait en effet d'une immunisation facile, et son sérum aurait une grande efficacité.

Chez cet animal, une première injection sous-cutanée de virus provoque des vomissements, de la diarrhée et un état d'intoxication manifeste ; mais les inoculations suivantes, même celles pratiquées avec du virus exalté, ne s'accompagnent plus d'aucune réaction[1].

1. Les auteurs ont aussi vacciné des animaux avec des cultures chauffées à 56° C. ; et ils ont expérimenté leur sérothérapie avec succès sur eux-mêmes et sur leur garçon de laboratoire.

Avec le sérum de chiens ainsi immunisés, il suffirait d'une dose de cinquante centimètres cubes pour vacciner un homme.

Pour MM. Pawlowski et Buchstaf, ce sérum serait bactéricide et antitoxique *in vitro*.

Mais comme nous l'avons vu déjà, et comme nous le verrons encore par la suite, le sérum anticholérique, *in vivo*, paraît agir, comme beaucoup d'autres, en exerçant une action phagocytaire, en stimulant la résistance des éléments cellulaires de l'organisme.

Ici, cette conclusion est basée sur les arguments expérimentaux suivants : d'abord sur cette particularité, que le sérum anticholérique, chauffé à 70 degrés, perd son pouvoir bactéricide en conservant ses propriétés préventives (Frankel et Sobernheim) ; puis sur cette constatation, que les animaux sérothérapisés, comme les animaux vaccinés d'ailleurs, restent très sensibles à l'action des toxines cholériques, plus sensibles même que les animaux neufs ; enfin sur le fait de la transmissibilité de la propriété préventive du sérum sanguin (Frankel et Sobernheim). C'est ainsi qu'un cobaye n'ayant reçu que 2 cent. cubes de sérum préventif, peut donner à son tour, même sans avoir été éprouvé par l'inoculation virulente, un sérum également préventif.

Toutefois les sérums anticholériques doivent être retenus comme particulièrement indiqués pour l'analyse des diverses propriétés des sérums thérapeutiques, car ils semblent être au moins de deux espèces.

Préparés avec les toxines, ils seraient surtout antitoxiques, préventifs et curatifs à l'égard du choléra intestinal.

Préparés avec le virus, ils sont préventifs et curatifs seulement à l'égard de la péritonite vibrionienne et de l'infection généralisée.

CHAPITRE XII

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA VARIOLE

Ainsi que nous l'avons dit au début de cette étude, on a voulu trouver des antécédents à la méthode sérothérapique dans quelques essais tentés pour transmettre, d'animal à animal, par l'intermédiaire du sang, l'infection vaccinale.

Les expériences de Maurice Raynaud ont été souvent citées à ce propos, bien que Richet et moi, les premiers, nous les ayons rappelées, précisément pour montrer qu'elles n'avaient rien de commun avec l'hématothérapie.

M. Raynaud [1] avait transfusé, dans la veine jugu-

1. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 5 mars 1877, et *Revue mensuelle de médecine et de chirurgie*, 1877, T. I, page 247.

laire d'une génisse, 150 grammes de sang fourni par la jugulaire d'une autre génisse en pleine éruption vaccinale, et 28 jours après, l'inoculation vaccinale de la première génisse restait sans résultat.

Or il ne peut y avoir de contestation sur ce point: en prenant le sang d'un animal en pleine infection aiguë, c'était bien l'infection elle-même qu'on se proposait de transmettre tout d'abord, pour en obtenir, comme conséquence seulement, l'immunité secondaire ; et ce principe n'a rien de commun avec celui de l'hématothérapie ou de la sérothérapie, telles qu'on doit les comprendre aujourd'hui.

Il est vrai que Raynaud fit aussi quelques essais pour transférer l'immunité vaccinale chez les enfants par l'intermédiaire du sang des animaux vaccinés ; mais les résultats de ces tentatives furent complètement négatifs.

Ces expériences ont été reprises par MM. Chambon, Ménard et Straus[1] en 1890, et elles aboutirent encore au même résultat négatif. Même en transfusant à un veau la presque totalité du sang d'un autre veau ayant l'immunité vaccinale, *mais n'étant plus en puissance de maladie*, ces auteurs ne purent conférer au premier animal aucune immunité.

1. *Bulletin de la Société de Biologie*, 20 décembre 1890.

Enfin il faut citer des essais de même nature, et tout aussi infructueux, dus à MM. Hlava et Houl, de Prague, qui injectèrent à des génisses et à des enfants du sérum provenant de veaux pendant l'évolution vaccinale ou après la guérison de la vaccine ; d'autres expérimentateurs encore, MM. Kramer et Boyce, Beumer et Peiper, Hannover, ne furent pas plus heureux.

Ces expériences, surtout celles de MM. Chambon, Ménard et Straus, devaient faire mal augurer de la valeur d'une sérothérapie antivariolique.

Cependant, en décembre 1895, MM. Béclère, Chambon et Ménard affirmaient l'efficacité du sérum de génisse vaccinée, et déclaraient que ce sérum, pris hors de la période de virulence, après la dessiccation des pustules, possédait vis-à-vis de la vaccine une propriété immunisante, due à des substances solubles, et que son action était aussi rapide, que celle de l'inoculation sous-cutanée du virus vaccinal est lente. Cette dernière remarque indiquait toute l'importance du nouveau procédé d'immunisation.

En janvier 1896, ces auteurs confirmaient leurs premières conclusions, insistant sur ce fait que le sérum de génisse vaccinée avait une action presque immédiate ; ils ajoutaient que cette action était non seulement préventive, mais encore curative ; ils

citaient l'exemple d'un jeune enfant atteint de variole, qui avait reçu du sérum provenant d'une génisse récemment vaccinée, et qui avait guéri ; tandis que son frère, atteint de variole également, mais non traité, avait succombé.

Plusieurs médecins appliquèrent alors cette nouvelle sérothérapie : entre autres MM. Auché et Landmann ; mais leurs conclusions furent à peu près négatives sur la valeur thérapeutique du sérum vaccinal, échec que MM. Béclère, Chambon et Ménard attribuèrent à l'insuffisance de la quantité de sérum injecté.

Des essais thérapeutiques faits d'autre part par M. Llewellin Elliot (*Medical News*, 1896) semblent en effet confirmer la nécessité d'injecter de grandes quantités de sérum. En procédant ainsi, M. Elliot a pu recueillir cinq observations favorables, qui lui permettent de conclure que le sérum vaccinal modifie certainement la variole, et fait avorter les vésicules, ou du moins atténue les pustules au point d'éviter la production des cicatrices caractéristiques.

Ce sont là des résultats assurément dignes de considération ; mais comme le silence s'est fait depuis lors sur ce sujet, il faut peut-être en induire que la nécessité d'injecter une abondante quantité

de sérum, par le risque des accidents que comporte cette façon de faire, a finalement fait hésiter les médecins dans l'emploi de cette sérothérapie.

M. Elliot avait donné à ses malades de 60 à 165 centimètres cubes, par injections de 15 à 30 centimètres cubes; et il faut reconnaître que ce sont là des doses peu maniables.



Ces observations, pour insuffisantes qu'elles soient, ne sont pas cependant décourageantes. La sérothérapie antivariolique n'a certainement pas dit son dernier mot, et il eût été fâcheux qu'elle fût abandonnée au point où elle était arrivée. Le mal qu'elle vise peut, dans les pays où la vaccine est négligée ou inconnue, se montrer terrible à un moment donné; et bien souvent il est au dessus des ressources de la thérapeutique banale.

Un travail publié tout récemment nous apporte la preuve que MM. Béclère, Chambon et Ménard n'ont pas abandonné leurs recherches. A propos de l'action du sérum immunisant, ces auteurs mentionnent cette particularité que ce sérum, injecté sous la peau d'une génisse à la dose du centième de son poids, immédiatement avant la vaccination à

l'aide de nombreuses inoculations sous-épidermiques d'un virus éprouvé, confère à cet animal une immunité relative, suffisante pour rendre stériles le plus grand nombre des inoculations, pour donner aux rares éléments éruptifs un aspect rudimentaire et avorté, et surtout pour faire perdre toute virulence appréciable à la lymphe contenue dans ces éléments, et qui cesse dès lors d'être inoculable à des sujets non vaccinés, enfants ou génisses.

En réalité, l'injection de sérum immunisant modifierait moins complètement l'aspect extérieur des éléments éruptifs qu'elle ne détruirait la virulence de leur contenu : des vésicules d'apparence à peu près normale renfermant alors une lymphe qui n'est plus inoculable.

Il resterait maintenant, pour pousser la question plus avant, à abandonner, comme antivariolique, le sérum antivaccinal, et à étudier le sérum antivariolique proprement dit.

Quelque opinion que l'on ait sur l'unité ou la dualité d'origine des virus vaccinal et variolique, on doit reconnaître que les deux processus cliniques sont assez dissemblables pour que les propriétés du sang, dans la vaccine et dans la variole, soient également différentes.

D'où l'indication d'étudier l'action, soit du sérum des animaux inoculés avec la variole humaine, légitime, soit du sérum des convalescents de variole, sérum qu'il serait facile de se procurer en temps d'épidémie, et dont il faudrait réserver l'administration, si elle était reconnue efficace, pour les cas très graves.

CHAPITRE XIII

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA PESTE

L'histoire de la sérothérapie antipesteuse offre ce point intéressant d'une étude entreprise sous la pression et pour les besoins urgents d'une épidémie régnante.

Il s'agissait, contre une maladie dont la thérapeutique était absolument négative, de trouver une médication, et la jeune méthode sérothérapique eut cette bonne fortune de rencontrer sur ce terrain une de ses plus heureuses applications.

Préparé par ses recherches antérieures sur le bacille de la peste, M. Yersin fit les premières injections de sérum antipesteux à Amoy et à Canton, en Chine, dès le mois de juin 1896.

Avant de dire les résultats de ce traitement, il

convient de noter quelques particularités, révélées par les essais de vaccination des animaux.

Les premières tentatives d'immunisation faites par MM. Yersin, Calmette et Borel, avaient consisté à injecter, à des lapins, des cultures filtrées du bacille pesteux. Ce procédé s'était montré inefficace.

Les mêmes auteurs injectèrent alors à leurs animaux de grandes quantités de bacilles pesteux tués par la chaleur (à 58° C. pendant une heure). Une ou deux injections dans les veines ou le péritoine d'une certaine quantité de ces cultures stérilisées à basse température rendaient les animaux malades sans les tuer, et suffisaient pour les protéger contre l'inoculation des bacilles vivants et virulents, à la seule condition qu'ils fussent parfaitement rétablis de l'inoculation vaccinale. Avec l'injection sous-cutanée des mêmes cultures chauffées, l'immunisation est plus lente, elle n'est obtenue qu'après quatre injections. Sa durée, dans les deux cas, est au moins de deux mois.

Le sérum des lapins ainsi immunisés est à la fois préventif et curatif. A la dose de trois centimètres cubes, il prémunit un lapin contre l'inoculation sous-cutanée du bacille virulent. A la même dose, il arrête l'infection et guérit l'animal, à la condition

que celui-ci soit traité peu après l'inoculation du virus, douze heures au plus.

Chez le cheval, animal peu sensible à l'infection pesteuse, les mêmes auteurs ont employé, pour obtenir un sérum actif, des cultures vivantes du bacille pesteux en injections intra-veineuses. Ces injections doivent être répétées plusieurs fois, à doses progressives. L'animal est alors assez malade ; il maigrit beaucoup, mais son sérum acquiert une grande puissance spécifique. Il se montre préventif, pour la souris, à la dose de un dixième de centimètre cube, et curatif à la dose de un centimètre cube et demi.

C'est avec du sérum de cette provenance que M. Yersin traita ses premiers pestiférés, dans les essais que nous venons de rappeler, en juin et juillet 1896.

Les résultats d'abord obtenus furent vraiment merveilleux; et l'on put dire sans exagération que le remède de la peste — et un remède héroïque — était maintenant entre les mains des médecins.

En effet, sur 20 pestiférés traités, deux seulement avaient succombé. Contre un mal dont la mortalité normale est de 80 à 90 p. 100, c'était une réduction de la léthalité à 7,6 p. 100; c'était l'espoir d'arracher à la mort plus de 80 des victimes désignées sur 100 personnes atteintes.

Mais les nouvelles applications de la sérothérapie faites l'année suivante à Bombay ne furent pas si heureuses. Elles donnèrent cependant encore d'excellents résultats.

Arrivé à Bombay, en pleine épidémie, avec une faible provision (600 doses de 10 centimètres cubes) de sérum antipesteux qu'il rapportait de Nha-Trang, M. Yersin institua une première série de traitements sur 50 malades pris tant au premier qu'au deuxième et au troisième jour de la maladie. Il eut alors 33 guérisons et 17 décès, soit une mortalité de 34 p. 100 dans l'ensemble.

Il convient cependant de sérier les malades traités, d'après la date de la maladie. En effet, dans les cas pris dès le premier jour, la mortalité n'avait été que de 10 p. 100, les cas pris au 2e jour avaient donné une mortalité de 30 p. 100, ceux pris au 3e jour avaient fourni la proportion de 50 décès sur 100 traités, et enfin ceux pris au 4e jour avaient succombé dans la proportion de 60 à 70 p. 100.

Au premier et au deuxième jour de la maladie, M. Yersin avait obtenu la guérison avec 40 à 50 centimètres cubes de sérum ; au troisième jour, il lui en avait fallu injecter de 70 à 80 centimètres cubes, et les doses avaient dû être encore forcées chez les malades traités le quatrième jour. A ce moment, les

malades paraissaient vraiment être trop intoxiqués pour être encore sensibles à la médication.

La première statistique de M. Yersin était-elle illusoire? Résultait-elle seulement d'une série heureuse? Ou pouvait-on trouver la raison de la différence des résultats obtenus dans quelque modification apportée à la préparation du sérum entre les deux séries de traitements?

Il nous paraît que cette dernière supposition est légitime, et suffit à expliquer la moindre activité du sérum employé dans la deuxième série. Celui-ci, en effet, provenait d'animaux immunisés, non plus avec des cultures vivantes, mais avec des cultures stérilisées.

Un envoi de 300 doses de ce sérum de qualité inférieure, provenant du Laboratoire de Nah-Trang, et arrivé en mars 1897, donna encore des résultats moins satisfaisants, et M. Yersin, doutant de sa bonne préparation, résolut d'en interrompre l'emploi jusqu'à l'arrivée du sérum expédié par l'Institut Pasteur de Paris.

Mais ce sérum, pour des raisons de prudence qu'il est facile de comprendre, avait encore été préparé avec des cultures mortes, c'est-à-dire seulement avec les toxines pesteuses, et les résultats thérapeutiques

continuèrent à être bien inférieurs à ceux des premiers essais d'Amoy et de Canton.

Même résultat, d'ailleurs, entre les mains de MM. Wyssokowitz et Zabolotny, avec du sérum préparé suivant le même procédé, insuffisant sans nul doute, à Saint-Pétersbourg.

Enfin M. Simond faisait à son tour connaître les résultats de sa pratique sérothérapique antipesteuse dans l'Inde anglaise, par l'emploi du sérum préparé à l'Institut Pasteur de Paris ; ses observations et sa statistique peuvent être considérées comme donnant définitivement ce qu'on peut attendre de cette médication, dans les conditions où l'on est réduit à préparer sa matière.

Dans les hôpitaux de Kurachee, M. Simond a injecté, de préférence, toutes les fois qu'il en a eu l'occasion, les pestiférés malades depuis moins de quatre jours, même quand ils paraissaient tous près de la mort. Il a traité aussi, toutes les fois que cela lui a été demandé, les malades ayant plus de quatre jours de maladie, et dont l'état était très grave. Il en résulte que la proportion des cas soumis au traitement dans un état désespéré et voisin de l'agonie est considérable. Mais cela même est intéressant, car pour apprécier la réelle valeur d'un traitement, il faut considérer surtout la nature des cas traités plu-

tôt qu'une statistique brute que le hasard des circonstances peut faire plus ou moins bonne.

En réalité, toujours la mortalité la plus forte fut celle des malades entrés dans les trois premiers jours. Si l'on injecte tous les entrants qui ont dépassé cette période, on obtient une excellente proportion de succès, mais que l'on ne peut attribuer au traitement en totalité.

A Kurachee, M. Simond n'a traité les pestiférés malades depuis plus de trois jours que lorsque leur état était très grave, ce qui explique qu'il n'a eu que peu de succès avec cette catégorie de malades ; car, dans ces conditions et à cette période, l'action du sérum est décidément douteuse. D'une façon générale, avec M. Simond comme avec les autres médecins, les cas graves qui ont guéri étaient surtout des cas récents.

Les guérisons des pestiférés atteints de pneumonie pesteuse primaire ou secondaire sont aussi toujours exceptionnelles, et M. Simond pense que l'on ne pourra intervenir avec avantage dans cette forme que lorsqu'on sera muni d'un sérum beaucoup plus actif que celui actuellement employé.

La proportion des malades pneumoniques traités par ce médecin a été considérable (16 sur 75 cas). Voici d'ailleurs sa statistique générale, comprenant

tous les malades traités, avec les proportions de guérisons et de décès pour les différentes catégories :

1° *Chiffres généraux.*

Malades traités	75
Malades guéris	38
Morts	37

2° *Guérisons par rapport à la gravité des cas.*

Cas buboniques très graves guéris	14
— graves	13
— légers	6
Cas pneumoniques guéris	3

3° *Décès par rapport à la forme de la peste.*

Cas pneumoniques	13
Cas sans bubons ni pneumonie	3
Cas buboniques	23

Parmi les décès figurent 12 cas qui ont reçu l'injection étant presque moribonds.

4° Guérisons et décès parmi les cas buboniques par rapport à l'ancienneté de la maladie.

Cas buboniques.	Traités.	Guéris.	Morts.
Au 1er jour	5	4	1
Au 2e jour	22	14	8
Au 3e jour	14	9	5
Au 4e jour	6	2	4
Au 5e jour	2	0	2
Au 6e jour	1	0	1
Total	50	29	21

Sur 41 cas de peste bubonique traités dans les trois premiers jours, on trouve 27 guérisons et 14 décès ; sur 9 cas buboniques traités après le troisième jour, on trouve 2 guérisons et 7 décès.

Au total, toutes les statistiques sont maintenant suffisamment concordantes. Elles prouvent que la mortalité de la peste a pu être réduite, grâce à la sérothérapie, de 80 pour 100 à 40 pour 100. Le sérum, en d'autres termes, sauve un individu sur deux condamnés à mort.

Empressons-nous de reconnaître que ce résultat est admirable. S'il nous paraît insuffisant, c'est que nous croyons la sérothérapie antipesteuse capable de

donner mieux. Il est vraisemblable que les premiers succès de M. Yersin ne sont pas dus au hasard, et il paraît démontré que le sérum devra être préparé, quand les circonstances le permettront, en injectant aux chevaux à immuniser, soit sous la peau, soit dans la veine, des cultures virulentes.

Bien entendu, cette préparation ne pourra être faite que dans les localités déjà contaminées par l'épidémie, car les laboratoires et surtout leurs annexes peuvent, dans ces conditions, se transformer en des foyers d'épidémie redoutables. L'épidémie du laboratoire de Vienne nous en a apporté une preuve, que nous n'avions pas attendue pour signaler le danger.

Mais cette nécessité d'opérer en pays ennemi n'est pas en somme une raison suffisante pour abandonner la préparation d'un remède aussi héroïque que le sérum antipesteux préparé dans les bonnes conditions, et les frais que cette préparation entraînerait ne sauraient être en somme bien considérables.

Il faut cependant compter avec des pertes sensibles d'animaux, car l'inoculation de cultures virulentes aux chevaux ne va pas sans de grands risques, qui peuvent même se chiffrer par une mortalité de 50 p. 100.

*
* *

Il n'a été question, dans ce qui précède, que des propriétés curatives du sérum antipesteux; mais ses propriétés préventives sont au moins tout aussi importantes, et de nature à rendre, en pays contaminé, d'immenses services.

Chez la souris, le lapin, le cobaye, espèces qui ont été l'objet de nombreuses expériences, le sérum antipesteux s'est montré très régulièrement et très énergiquement préventif. Mais les expériences qui établissent ce fait de la façon la plus saisissante ont été faites sur le singe par MM. Zabolotny et Wyssokowitz. Ces auteurs, en effet, ayant eu l'heureuse idée de rechercher si le singe était sensible à la peste, constatèrent bientôt que la maladie était chez lui si semblable à ce qu'elle est chez l'homme, que cet animal convenait mieux que tout autre aux études expérimentales.

Avec le sérum de M. Yersin, les deux médecins russes réussirent d'abord à guérir des singes malades de la peste, à la condition toutefois d'en administrer des doses considérables et de ne pas intervenir trop tard. Deux jours après l'infection, il suffisait d'en injecter 20 grammes sous la peau; mais on échouait constamment si l'on intervenait 24 heures seulement

avant la mort de l'animal. Lorsque la quantité de sérum injectée était trop faible, ou le traitement entrepris trop tard, une amélioration pouvait encore se produire, mais elle était suivie d'une rechute mortelle après une quinzaine de jours.

Ces expériences, faites sur un animal extrêmement sensible à la peste, apportaient une confirmation éclatante de l'efficacité du sérum antipesteux.

Comme chez l'homme, l'action du sérum chez le singe se manifestait par l'abaissement brusque de la température, par la disparition de la somnolence et du délire, et par le retour rapide au bien-être.

Ces faits étant constatés, MM. Wyssokowitz et Zabolotny prirent deux singes, auxquels ils injectèrent dix centimètres cubes de sérum antipesteux. Huit jours après, ils leur inoculèrent une culture vivante de bacille pesteux, en même temps qu'à deux singes neufs pris comme témoins.

Le résultat fut net et décisif. Les deux singes immunisés par le sérum ne présentèrent absolument aucun trouble, tandis que les deux singes témoins mouraient le 7e jour.

Certes il est plus difficile de démontrer le pouvoir préventif du sérum chez l'homme, car ce dernier ne peut être l'objet des mêmes expériences comparatives ; et l'on peut toujours présenter cette objection

que si un individu traité préventivement n'a pas contracté la peste, c'est qu'il ne devait pas la prendre.

Cependant, non seulement il est très légitime, en cette matière, de conclure du singe à l'homme, mais encore quelques faits sont à citer, qui apportent la démonstration qu'une expérience ne saurait faire.

Un médecin des colonies, M. Bonneau, rapporte ce qui suit (*Archives de médecine navale et coloniale*, septembre 1897, page 220) : Deux membres de la Mission scientifique autrichienne, envoyée à Bombay pour y étudier la peste, et inoculés préventivement par le sérum, se piquent à la main en faisant une autopsie de pestiféré. Ils présentent, à la suite de cette véritable inoculation expérimentale, du gonflement de la région piquée, un peu d'engorgement des ganglions axillaires, mais n'éprouvent ni fièvre ni douleur, et après quelques jours sont complètement rétablis.

Autre fait : Le garçon de laboratoire de la Mission russe, égratigné maintes fois et sali par les singes infectés, est resté indemne de tout accident pesteux.

M. Yersin, dans un assez grand nombre de cas, a pratiqué ces injections préventives de sérum, et il a pu conclure que dix centimètres cubes sont une dose capable de conférer à l'homme une immunité valable pour une quinzaine de jours. Après ce délai, il serait

nécessaire de procéder à une nouvelle injection de la même dose.

A Mandvi, M. Yersin a vacciné préventivement plus de 600 personnes. Deux seulement d'entre elles ont contracté la peste, plus de quinze jours après l'opération.

Cette revaccination est une pratique à laquelle il serait en somme facile de se conformer.

Dans les villes en proie à une épidémie en pleine activité, il faudrait immuniser d'abord les médecins et les personnes que leurs fonctions appellent auprès des malades ou mettent en contact avec les cadavres ; puis les habitants survivants des maisons où la peste aurait déjà fait des victimes. La faible quantité de sérum nécessaire pour obtenir une action préventive suffisante permettrait de multiplier ces injections prophylactiques.

Dans nos ports, si quelque foyer venait à se déclarer à la suite d'une importation par voie de mer, il est vraisemblable que l'immunisation du personnel chargé des soins médicaux et des mesures de désinfection suffirait à l'éteindre sur place, et rendrait inutile l'emploi de grandes quantités de sérum curatif.

*
* *

Nous pouvons donc nous considérer comme étant

en possession, grâce à la sérothérapie, d'un traitement qui permettra de réduire les meurtrières épidémies dont le moyen-âge nous a laissé le terrifiant souvenir, aux proportions d'une maladie qui ne serait pas plus redoutable que celles avec lesquelles nous sommes familiarisés.

Grâce encore à la sérothérapie, l'Europe paraît revenue maintenant des vives alarmes dans lesquelles l'avaient jetée les nouvelles venues d'Orient, à la fin de l'année 1896.

Il faut souhaiter que l'action bienfaisante de ce traitement soit portée aux lieux mêmes où le mal continue ses ravages. Une campagne humanitaire, quelques grands sacrifices pécuniaires qu'elle exigeât, vaudrait bien d'être entreprise. Elle ne coûterait jamais ce que coûte la moindre de ces expéditions militaires auxquelles on se résout si facilement, et les bénéfices en seraient incalculables.

CHAPITRE XIV

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE

Les premières expériences de sérothérapie anti-typhoïdique sont dues à MM. Brieger, Kitasato et Wassermann. Dans ces expériences, l'immunisation était conférée aux animaux par l'injection d'une petite quantité de solution aqueuse de l'extrait de cultures du bacille typhoïdique, préalablement chauffées entre 80 et 90 dégrés, réduites par évaporation au dixième et précipitées par l'alcool.

MM. Chantemesse et Widal ont repris ces expériences, en se servant simplement de cultures virulentes stérilisées à 100 degrés ; et ces auteurs ont constaté que le sérum des animaux, cobayes ou lapins, ayant reçu ce liquide supposé vaccinal, possédaient en effet un sérum capable d'immuniser d'autres animaux, à dose relativement faible.

Ainsi, un cobaye ayant reçu dans son tissu cellulaire deux centimètres cubes de sérum de lapin vacciné, pouvait recevoir le lendemain un centimètre cube et demi de culture virulente de bacille typhoïdique dans le péritoine, et résister à cette inoculation.

MM. Chantemesse et Widal ont également constaté ce fait, que nous avons noté, Charles Richet et moi, dès nos premières sérothérapies expérimentales, à savoir que l'injection de sérum d'un cobaye normal, sans se montrer aussi efficace que celle de sérum d'animaux vaccinés, avait cependant une certaine action, retardait certainement la mort des animaux, et pouvait même dans certains cas les préserver.

MM. Lœffler et Abel (1895), d'autre part, ont pu établir très rigoureusement que le sérum d'animaux non immunisés (contre le bacille typhique ou le coli-bacille) avait un pouvoir curatif, non seulement contre la dose mortelle minimum du bacille typhique ou du coli-bacille, mais encore contre les plus faibles multiples de cette dose.

Rappelons ici que cette action du sérum normal a été retrouvée par M. Bertin dans des essais de sérothérapie antidiphtérique avec du sérum de cheval non immunisé.

Dans une autre série d'expériences, MM. Chante-

messe et Widal ont repris les recherches faites en 1892 par M. Stern, qui avait alors démontré que le sérum sanguin pris chez un homme pendant la convalescence d'une fièvre typhoïde, possède le pouvoir de rendre la souris réfractaire à l'infection par le bacille d'Eberth.

Par l'emploi de sérum provenant d'individus en cours de fièvre typhoïde ou guéris de cette maladie depuis plus ou moins longtemps, les auteurs français ont constaté également que, d'une façon générale, le cobaye peut être immunisé contre l'action du bacille typhoïdique virulent par l'injection sous-cutanée d'une petite quantité de sérum d'anciens typhoïdiques, à quelque époque que remonte leur maladie.

L'immunisation ainsi conférée semble avoir une durée limitée à un mois environ. A ce propos, les auteurs font remarquer — et cette remarque est applicable à toutes les vaccinations par le sérum, — combien cette immunisation est différente de la vaccination proprement dite par les cultures atténuées ou leurs produits.

Avec les produits des cultures, il faut des doses considérables et une durée de plusieurs jours avant d'obtenir l'état réfractaire; mais l'état réfractaire qui fait suite à cette préparation est durable; on le

constate encore après plus de deux mois, et il est d'autant plus accentué que la dose des substances solubles injectées a été plus considérable.

Au contraire, l'immunité par les sérums vaccinaux s'acquiert très rapidement et avec une faible dose : quelques heures de temps et quelques centimètres cubes de dose suffisent pour la produire; mais après un mois, elle a déjà disparu.

Dans l'espèce, l'immunisation par le sérum ne protège pas les animaux contre l'action des toxines typhoïdiques.

Quoi qu'il en soit, ces premiers faits étant acquis, MM. Chantemesse et Widal ont entrepris le traitement des animaux infectés; et, donnant le sérum spécifique à des cobayes qui trois heures auparavant avaient reçu une inoculation virulente, ils ont vu que ces animaux survivaient.

Étant donné une maladie expérimentale, comme la fièvre typhoïde chez le cobaye, évoluant en douze ou quatorze heures, on peut admettre une action réellement curative du sérum, et non pas seulement une action préventive après injection. D'ailleurs, trois heures après l'inoculation, on constate déjà la présence des bacilles typhoïdiques dans le sang.

Six heures après l'inoculation, la sérothérapie, chez le cobaye, est devenue impuissante.

Avec le sérum des individus convalescents de fièvre typhoïde, ou même ayant eu la fièvre typhoïde depuis plusieurs années, les mêmes expérimentateurs ont obtenu des effets thérapeutiques comparables à ceux obtenus avec le sérum des animaux vaccinés.

*
* *

Assurément, ces recherches expérimentales pouvaient être considérées comme constituant une base solide à la sérothérapie de la fièvre typhoïde chez l'homme et semblaient en présager l'éclatant succès.

Cependant, dans les deux premiers cas ainsi traités, et malgré l'emploi de doses considérables (jusqu'à 180 centimètres cubes de sérum), injectées au moment de l'apparition des taches rosées, la maladie n'a pu être sensiblement enrayée dans son cours.

Ici, il nous faut remarquer que la fièvre typhoïde, arrivée à sa deuxième phase, laquelle est caractérisée par l'éruption roséolée, est alors — ainsi que nous l'avons soutenu il y a bien longtemps déjà [1], une maladie surtout toxique, une toxémie ; et qu'il n'est pas surprenant qu'une sérothérapie, plutôt anti-infectieuse qu'antitoxique, soit alors inefficace.

1. L'action des microbes dans les maladies, in *Revue scientifique*, n° du 15 novembre 1884, p. 621.

Il en va, dans ces conditions, comme de la sérothérapie antitétanique, qui est déjà appliquée trop tard, si les premiers accidents nerveux ont apparu.

La sérothérapie antityphoïdique est donc indiquée dans la première période de la maladie, c'est-à-dire dans le cours du premier septenaire. Dès 1892, M. Sanarelli avait d'ailleurs insisté sur ce point, que le sérum n'était actif qu'administré dès l'apparition des premiers symptômes.

Cette observation clinique confirme à nouveau le fait expérimentalement démontré par MM. Chantemesse et Widal, et aussi par M. Sanarelli, à savoir que le sérum antityphique n'est pas un sérum antitoxique ; et comme M. Sanarelli a également démontré qu'il n'est pas bactéricide *in vitro*, on est conduit à admettre qu'ici encore, le sérum immunisant ne peut agir que comme stimulant de l'action phagocytaire.

M. Bargellini a d'ailleurs constaté directement que la phagocytose est activée dans des proportions considérables chez les animaux vaccinés et chez les animaux sérothérapisés, moins cependant chez les seconds que chez les premiers.

***

La nécessité, pour intervenir efficacement avec

la sérothérapie, de commencer le traitement dès les premiers jours de l'infection est, il faut le reconnaître, une condition très défavorable, et qui devait s'opposer à l'application de cette méthode par les médecins.

En effet, le diagnostic de la fièvre typhoïde est, pour le plus grand nombre des cas, hésitant dans le premier septenaire ; et le médecin attend généralement l'apparition des taches rosées pour se prononcer.

Or, à ce moment, il serait déjà trop tard pour intervenir utilement. Le séro-diagnostic est également incapable de lever cette difficulté, puisque lui-même ne peut être fait en toute sûreté qu'après le premier septenaire, précisément quand l'infection est entrée dans sa phase toxémique.

Telle est la raison pour laquelle la sérothérapie antityphique n'est pas entrée dans la pratique médicale ; et pour laquelle, vraisemblablement, elle n'y entrera pas, malgré sa valeur dans le domaine expérimental, et son grand intérêt scientifique.

CHAPITRE XV

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE

Il n'est pas encore possible de cultiver les spirilles d'Obermeier. Cependant M. Labritschewsky, en injectant à des animaux réfractaires du sang de malades atteints de fièvre récurrente, a constaté que le sang de ces animaux devenait nettement bactéricide pour les spirilles.

Ce fait pouvait servir de base à une sérothérapie de la fièvre récurrente, qui fut d'abord appliquée avec succès sur le singe.

Plus tard, en 1897, M. A. Lœwenthal a institué cette sérothérapie en grand sur l'homme. Les chiffres fournis par ce clinicien sont les suivants :

84 malades ont reçu du sérum antispirillaire au commencement de la première apyrexie ;

45 d'entre eux, soit 53,57 pour 100, ont été atteints de rechute ;

39, soit 46,43 pour 100, ont vu leur maladie terminée après un seul accès.

A la même époque, dans 152 cas qui n'ont pas été traités par la sérothérapie, la maladie ne s'était terminée que 25 fois, soit 16,45 fois sur 100, après un seul accès.

La comparaison de ces chiffres dispense de toute considération, et est indication formelle de poursuivre les essais et de perfectionner la préparation du sérum antispirillaire, si possible.

CHAPITRE XVI

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA GRIPPE

Le cocco-bacille de l'influenza n'est guère pathogène pour les animaux. Seuls, parmi d'assez nombreux expérimentateurs, MM. Delms et Koll ont réussi à tuer des cobayes en leur injectant dans le péritoine des doses assez abondantes du microbe de Pfeiffer.

En procédant graduellement, ces auteurs ont pu injecter à leurs animaux des quantités de plus en plus considérables de cultures, sans toutefois les immuniser réellement.

Or le sérum de ces animaux, aussi bien que le sérum d'hommes convalescents de grippe, n'avait aucun pouvoir immunisant ou antitoxique.

Ici, il convient de remarquer que la grippe est

une maladie essentiellement récidivante : considération qui peut expliquer l'échec de la sérothérapie. Cet échec est en effet, dans les infections aiguës, une exception qui donne un intérêt spécial à la recherche de ses causes.

CHAPITRE XVII

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE JAUNE

L'étude de l'agent pathogène de la fièvre jaune est encore en cours ; et il est assurément prématuré de parler de sa sérothérapie.

Il convient toutefois de rappeler les premières recherches faites sur ce sujet par M. Sanarelli, avec un bacille qu'il a découvert, et qu'il a présenté avec quelque vraisemblance comme étant le microbe de la fièvre jaune.

Or M. Sanarelli, avec du sérum de cobayes, de chiens ou de chevaux vaccinés contre ce microbe, à pu protéger complètement d'autres cabayes infectés, soit 24 heures après, soit 24 heures avant l'injection du sérum immunisant, avec une dose de virus pouvant être considérée comme dix fois mortelle.

L'action préventive et curative du sérum du cobaye, du chien et du cheval contre le bacille ictéroïde peut donc être considérée comme provisoirement démontrée ; et il faut espérer que ce même sérum sera efficace dans la fièvre jaune de l'homme.

Toutefois, une difficulté s'est tout d'abord présentée, qui a retardé M. Sanarelli dans les applications de cette importante sérothérapie à la thérapeutique de l'homme ; c'est le temps très long — plusieurs mois — nécessaire pour l'immunisation du cheval et du bœuf, que l'auteur a choisis comme animaux sanguifères.

Un cheval, dont le sérum réussissait, à la dose de 2 centimètres cubes, à sauver les cobayes 48 heures après infection, avait dû recevoir, en injections intra veineuses, dans l'espace de neuf mois, une dose de cultures, stérilisées, puis vivantes, s'élevant à près de trois litres et demi.

M. Sanarelli fait remarquer que ce sérum, doué de proprietés vaccinales et curatives, n'est pas antitoxique. Il n'empêche pas, en effet, l'amaigrissement marqué qu'on observe les premiers jours après l'injection des cultures microbiennes, et l'auteur en conclut qu'il agit comme tous les sérums thérapeutiques sans doute, — non en détruisant les toxines,

mais en provoquant directement la destruction du microbe, grâce à l'intervention énergique des cellules de l'organisme.

M. Sanarelli a complété son étude en recherchant si le sérum normal de l'homme et de quelques animaux, ou encore si les sérums antidiphtérique, anticholérique ou antivenimeux étaient actifs contre l'infection ictéroïde ; et il a dû constater que ces divers sérums n'avaient aucune action spécifique contre la fièvre jaune.

Il nous faut noter toutefois que M. Domingos-Freire se refuse à considérer le microrganisme expérimenté par M. Sanarelli comme étant l'agent pathogène de la fièvre jaune, qu'il attribue à un microcoque tout différent. Dans ces conditions, les expériences de M. Sanarelli n'auraient que la valeur d'essais sérothérapiques contre une septicémie secondaire quelconque.

CHAPITRE XVIII

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA LÈPRE

En 1896, M. Juan de Dios Carrasquilla faisait part à l'Académie de médecine de Bogota (Colombie) des résultats qu'il avait obtenus en instituant le traitement sérothérapique de la lèpre.

Le microbe de la lèpre étant connu, mais n'ayant pas encore pu être cultivé, ce médecin avait dû se borner à injecter à des animaux — chèvre et cheval — dans l'intention de les immuniser, du sang de lépreux en évolution morbide.

Les injections du sérum fourni ensuite par les animaux ainsi traités auraient donné des résultats tout à fait remarquables : Guérison des tubercules par résorption ou par suppuration, cicatrisation

des ulcères, retour de la sensibilité et de la fonction sudorale de la peau, décoloration des taches, réapparition de l'activité sexuelle, disparition des troubles de la vue, etc.

L'auteur insiste sur ce fait que, chez les malades les plus gravement atteints, aucune nouvelle manifestation morbide, aucune nouvelle lésion ne s'était produite plus d'un an après la cessation du traitement.

L'année suivante, en septembre 1897, M. Olaya Laverde faisait à notre Académie de médecine une communication sur les effets de cette même sérothérapie, observés sur des malades ayant reçu du sérum d'animaux — âne, chèvre, mouton — préparés soit avec du sang de lépreux, soit avec du suc de léprômes.

M. Laverde remarquait que le sang d'âne normal ne donnait chez les lépreux que des résultats peu marqués, tandis que le sérum d'un bouc ayant reçu huit jours auparavant du suc de léprômes avait paru être surtout actif.

Soixante malades avaient été traités par ce sérum, dont ils avaient reçu de 35 à 40 injections de 2 à 3 centimètres cubes.

D'une façon très générale, leurs lésions s'étaient considérablement améliorées. Sous l'influence des

injections, on avait vu les indurations diminuer, les infiltrations se résorber, les tubercules s'affaisser, la pigmentation s'atténuer ; après suppuration, la cicatrisation des ulcères était rapidement obtenue ; l'anesthésie cutanée avait disparu, la peau avait une tendance à reprendre son aspect normal, les douleurs s'étaient calmées ; les parésies musculaires s'étaient amendées rapidement, les articulations avaient repris leur jeu normal.

En somme, concluait M. Laverde, le changement produit par la sérothérapie était tel, que les malades avaient perdu leur aspect caractéristique, et semblaient vraiment guéris.

Notons qu'il s'agissait surtout de malades arrivés à la deuxième période de la lèpre.

A l'occasion de cette communication de M. Laverde, une Commission, composée de MM. Besnier, Fournier, Hallopeau et Roux fut chargée par l'Académie de médecine d'étudier les effets des injections hypodermiques du sérum antilépreux que lui avait adressé M. J. de Dios Carrasquilla.

Le traitement, institué par M. Hallopeau, porta sur six malades de l'Hôpital Saint-Louis, qui reçurent tous de nombreuses injections de sérum.

Sur ces six malades atteints de lèpre tuberculeuse, trois ne présentèrent aucune modification

sous l'influence du sérum; mais les trois autres furent améliorés d'une façon très remarquable. Leurs tubercules s'affaissèrent, et, chez l'un deux, ils disparurent même complètement, ne laissant à leur place que des taches pigmentées; la sensibilité, gravement atteinte, se rétablit.

En lisant les observations du rapporteur de la Commission, M. Hallopeau, il nous a paru retrouver ces améliorations — contingentes — souvent seulement esquissées, et qui s'arrêtaient en route, que nous avions observées couramment dans la sérothérapie de la tuberculose, et dont il sera parlé plus loin à propos de la sérothérapie du cancer.

On ne saurait d'autre part repousser les observations de MM. Carrasquilla et Laverde ; et de tous ces faits on peut conclure, qu'au point de vue de la pratique médicale, la sérothérapie de la lèpre doit être considérée comme capable d'apporter, pour le soulagement des malades, sinon pour leur guérison radicale, des ressources que le clinicien ne saurait négliger ; d'autant que cette médication paraît d'autre part absolument inoffensive.

Assurément aussi, au point de vue plus scientifique de l'expérimentation, cette sérothérapie antilépreuse présente encore une grande lacune ; mais de nouveaux progrès dans la connaissance des con-

ditions biologiques du bacille de la lépre permettront quelque jour, sans doute, de reprendre cette étude plus méthodiquement.

CHAPITRE XIX

LA SÉROTHÉRAPIE DU CANCER

La nature parasitaire des tumeurs malignes étant, sinon démontrée, au moins très vraisemblable, il nous avait paru indiqué, à Charles Richet et à moi, de tenter l'application de la méthode sérothérapique à ce terrible mal.

L'ignorance où nous étions du microbe ou des microbes pathogènes des tumeurs cancéreuses n'était pas un argument valable contre cette tentative ; car l'exemple était venu de haut, de Pasteur lui-même dans ses recherches sur la rage, qui avait prouvé qu'il est possible de passer par dessus le microbe pour atteindre le mal, et le guérir.

Dès le commencement de l'année 1895, nous préparions donc des animaux en leur inoculant, dans

les veines et sous la peau, des sucs provenant de tumeurs malignes de diverse nature, et nous étions bientôt en mesure d'administrer à des cancéreux le sérum de ces animaux — des chiens et des ânes.

Dans cette sérothérapie, en effet, toute la partie expérimentale était nécessairement omise, par cette raison que, si quelques animaux tels que le chat et le chien semblent bien susceptibles de devenir cancéreux, cependant les cancers de l'espèce humaine ne peuvent leur être transmis par inoculation, et doivent être dès lors considérés comme produits par des parasites propres à l'homme.

Notre observation, au cours de ces recherches, vient d'ailleurs confirmer cette hypothèse ; car, après avoir administré des sucs cancéreux à plus de cent chiens, ânes ou chevaux, nous n'avons jamais rien observé qui indiquât une transmission possible du mal à ces animaux.

Ce qui ne veut pas dire cependant que ceux-ci soient insensibles aux toxines contenues dans ces sucs ; car, après des injections fréquemment répétées — tous les huit jours, par exemple — à la dose d'une vingtaine de centimètres cubes, il n'était pas rare de voir des chiens présenter une cachexie spéciale, caractérisée par un profond amaigrissement,

à laquelle ils succombaient. Mais l'autopsie ne montrait absolument aucune lésion organique.

Parmi les sucs cancéreux, ceux qui provenaient des tumeurs épithéliales étaient particulièrement toxiques. Alors que les sucs des carcinomes et des sarcomes de toutes les variétés étaient apparemment bien tolérés à d'assez fortes doses — 20 centimètres cubes pour des chiens de dix kilogrammes ; 100 centimètres cubes pour des ânes de taille moyenne, en injection intra-veineuse, — les sucs d'épithéliomes provoquaient des accidents assez graves pour amener parfois la mort immédiate des animaux. Ceux-ci présentaient alors des troubles comparables à ceux que produit l'inoculation d'un venin, et si l'injection était faite dans la veine, la mort survenait par syncope respiratoire. Lorsqu'au contraire l'injection était faite sous la peau, la région devenait immédiatement très douloureuse, se tuméfiait bientôt, et présentait dans la suite un sphacèle étendu.

L'observation de ces troubles est particulièrement intéressante, si l'on veut bien considérer que les sucs des épithéliomes de la cavité buccale, et du col utérin se sont montrés spécialement toxiques, et que les accidents auxquels ils donnent lieu sont très semblables à ceux que déterminent les venins, qui sont également sécrétés par des cellules épithéliales.

*
* *

Notre sérum supposé anticancéreux étant ainsi préparé, nous crûmes devoir, pour assurer la précision du diagnostic des premiers cas à soumettre à cette nouvelle sérothérapie, demander le concours de MM. Reclus et Terrier.

Le 10 mars 1895, nous remettions donc à ces deux chirurgiens le sérum provenant de deux chiens et d'un âne qui avaient reçu l'extrait d'un ostéo-sarcome enlevé le 9 février par M. Reclus.

Deux malades furent aussitôt mis en traitement ; en voici les observations résumées :

Cas de M. Terrier. — Il s'agit d'une femme opérée le 23 octobre 1894 d'une tumeur de la paroi thoracique gauche, datant de 8 mois. L'examen microscopique avait alors montré une structure fibro-sarcomateuse de la tumeur, avec dégénérescence globo-cellullaire et tendance télangiectasique. Cette femme est revue à l'Hôpital Bichat le 7 février 1895. Il y a récidive. La tumeur nouvelle est grosse comme une petite orange, d'aspect globuleux, aplatie contre le thorax auquel elle adhère à sa partie supérieure. Peau intacte, non adhérente ; pas de douleurs, pas d'engorgements axillaires ni ingui-

naux. Etat général assez bon, quoiqu'il y ait amaigrissement notable. 9 grammes d'urée par litre. — Le 12 mars, 1re injection de 3 cc. de sérum autour de la tumeur, dans le tissu cellulaire ; 40 injections semblables sont faites ensuite, une chaque jour. — A partir du 25 mars, la tumeur diminue et s'aplatit progressivement. A la fin du traitement, elle était réduite au tiers de son volume, et se présentait sous la forme de petits noyaux indurés. L'état général s'était sensiblement amélioré, et la malade avait engraissé d'une façon appréciable.

Ainsi, une tumeur reconnue cancéreuse à l'examen microscopique (récidive sur la cicatrice) avait été non seulement améliorée, mais guérie par les injections de sérum, alors que tout traitement, autre que l'ablation par l'instrument tranchant, eût été impuissant à la modifier.

Revue six mois plus tard, la malade avait conservé son amélioration.

Sur un deuxième malade, traité par M. Reclus, le résultat avait été plus brillant encore, mais il y avait peut-être quelques réserves à faire sur le diagnostic.

Voici le résumé de cette observation :

Cas de M. Reclus. — Homme de 44 ans ; entré à la Pitié le 27 mars 1895, pour une tumeur

de la région épigastrique inférieure, nettement perceptible à la palpation : dure, irrégulière, peu mobile, ayant le volume d'une grosse orange. Teint jaune, cachectique. Amaigrissement général, progressif. Douleurs épigastriques extrêmement vives. Vomissements rebelles à tout traitement depuis six mois ; mais pas d'hématémèse, ni de mélæna. Le diagnostic, porté sans hésitation par M. Reclus d'une part, et d'autre part par la totalité des candidats au Bureau central qui ont eu à l'examiner pour leur concours, est : cancer de l'estomac. — Le pronostic est assez grave pour que l'on recule devant une intervention chirurgicale. — Le 6 avril, première injection de 4 cc. de sérum ; et, à partir de ce jour jusqu'au 24 avril, injection totale de 64 centimètres cubes. Prompte amélioration de l'état général. Le 10 avril, poids de 55 ks. ; le 16 avril, 58 ks. ; le 23 avril, 60 ks. Dès le 10 avril, la tumeur diminue de volume ; et la diminution va tellement s'accentuant que, le 20 avril, elle ne peut plus être sentie comme tumeur isolée, saillante. Le 27 avril, on constate seulement, à la région épigastrique, un plan résistant, de l'empâtement profond, difficile à limiter, alors que la tumeur globuleuse du début a complètement disparu.

En présence de ces résultats inespérés, et admi-

rables, étant donné que les malades traités avaient été choisis et observés par deux chirurgiens de la plus grande expérience, on comprendra que nous n'ayons pas cru devoir différer la publication des deux observations, qui furent communiquées à l'Académie des sciences, dans sa séance du 29 avril 1895.

En même temps, M. Reclus, M. Pinard, M. Terrier, M. Faure, M. Tuffier, M. Livon, M. Hallopeau, et d'autres chirurgiens encore, entreprenaient le traitement sérothérapique d'un certain nombre de cancéreux.

Hélas ! après une période d'amélioration parfois très marquée, toujours incontestable, il apparaissait bientôt que nous ne possédions pas, comme nous l'avions cru pendant un instant, le remède spécifique du cancer.

Entre temps, d'ailleurs, le diagnostic du cas de M. Reclus avait été fort contesté, et une parcelle de la tumeur de la malade de M. Terrier, soumise à l'examen bactériologique de M. Cornil, devait être reconnue comme étant de nature tuberculeuse.

Ainsi, en dépit de toutes les précautions dont nous nous étions entourés, nous n'avions eu que deux diagnostics douteux, et les deux cas de guérison qui nous avaient égarés dès le début, devaient être les

seuls que la sérothérapie anticancéreuse aurait à son actif.

Avant de poursuivre l'histoire si décevante de cette sérothérapie, nous nous arrêterons cependant sur le cas de M. Terrier; car il ne faut pas, sous le prétexte qu'ils ne répondent pas à ce que l'on en attend, passer à côté des faits intéressants.

Or, de ce que la tumeur de la malade de M. Terrier n'ait pas été un cancer, il n'en est pas moins vrai que ce néoplasme a été guéri, et que sa guérison s'est maintenue. S'il n'était pas cancéreux, il était du moins tuberculeux, et sa guérison est assurément un fait fort remarquable.

Ainsi, l'enseignement à tirer de cet épisode, c'est qu'une lésion tuberculeuse a été guérie rapidement par des injections de sérum d'animaux préparés avec des sucs cancéreux. Le simple énoncé de ce fait, rapproché de ce que la clinique nous enseigne touchant l'antagonisme de la tuberculose et du cancer, touchant aussi la parenté de la diathèse arthritique et de ce que Verneuil appelait la diathèse néoplasique, pourrait être une suggestion valable pour de nouvelles expériences et de nouveaux essais thérapeutiques à tenter, dans cette voie croisée de la guérison de la tuberculose par les toxines cancéreuses, et du cancer par les toxines de la tuberculose.

*
* *

Revenons aux observations des nombreux malades qui, pendant six mois, d'avril à octobre 1895, ont été soumis aux injections de sérum, et dont aucun, nous devons le répéter, n'a pu être sauvé.

Les effets de la sérothérapie, au début du traitement, étaient loin d'être négligeables. Ils étaient même si encourageants, qu'à chaque nouvelle tentative, nous pensions voir s'annoncer l'heureux cas de guérison dont nos premiers essais étaient les garants.

La première modification constatée, et qui ne faisait presque jamais défaut, c'était l'atténuation, et parfois la cessation des douleurs, souvent atroces, qui tourmentent d'habitude les cancéreux. Cet heureux effet était parfois obtenu dès la première injection de sérum.

Puis les tumeurs diminuaient de volume. Et de cette modification, nous avons le témoignage de tous les confrères qui, avec nous, ont pratiqué les injections de sérum, et la preuve matérielle de mensurations très rigoureusement faites.

Mais, pour bien apprécier la nature et la valeur de ce changement, il faut considérer, dans le plus

grand nombre des néoplasmes, ce qui appartient au tissu néoplasique proprement dit, ce qui appartient aux tissus voisins du néoplasme, tissus plus ou moins engorgés et œdématiés, et enfin ce qui appartient aux ganglions lymphatiques.

Or, dans cette réduction de l'ensemble des tumeurs, ce qui diminuait, c'était l'engorgement des tissus périphériques, lesquels, d'indurés et épaissis qu'ils étaient, montraient une tendance marquée à reprendre leur souplesse normale. En même temps, les ganglions se réduisaient en s'indurant.

Enfin les ulcérations s'amélioraient très notablement. Les plaies, recouvertes d'un enduit grisâtre, avec écoulement sanieux, ichoreux, souvent sanguinolent et fétide, se détergeaient rapidement, prenaient l'aspect de bourgeons granuleux normaux, et alors se manifestait une tendance à la cicatrisation qui, dans quelques cas, — dont on peut trouver les observations dans la thèse de M. Beretta (Paris, 1896) — a été presque totale, même pour des ulcères largement étendus. En même temps la tendance aux hémorragies, parfois très accentuée, s'amendait rapidement.

En même temps que se produisaient ces modifications de l'état local, l'état général se transformait, et d'une manière si accentuée dans certains cas,

que des malades auxquels les médecins ne donnaient plus que quelques jours de vie, ont pu durer encore deux, trois mois, et plus.

Malheureusement cette amélioration n'allait jamais jusqu'à la guérison. Après un mois, deux mois au plus, il semblait qu'une accoutumance de l'organisme au sérum se fût établie. L'état général et l'état local, au lieu de poursuivre leur amélioration, restaient stationnaires; et bientôt commençait un mouvement rétrograde, plus ou moins lent, mais que rien ne pouvait plus arrêter. Le mal reprenait alors sa marche impitoyable vers l'issue fatale, sans que la reprise du traitement, varié de mille façons quant aux doses, quant au mode de préparation du sérum, ait jamais pu retrouver sa primitive et bienfaisante influence.

Des doses, nous dirons que nous les avons fait varier des plus faibles, de quelques dixièmes de centimètres cubes, aux fortes quantités de 15 à 20 centimètres cubes; et pour la préparation du sérum, nous avons épuisé toutes les combinaisons d'inoculation des tumeurs et de leurs sucs aux animaux, toutes les durées possibles de l'immunisation.

Pour réaliser les conditions les plus logiques de cette immunisation, nous avons même, dans certains cas, fourni à des malades du sérum d'animaux pré-

parés avec leur propre tumeur, partiellement enlevée par le chirurgien.

*
* *

Comment interpréter ces heureuses modifications observées au début du traitement sérothérapique du cancer? Et était-il permis d'espérer les pousser plus loin, par des perfectionnements de la méthode?

Nous ne le pensons pas, car dans cette espèce, comme dans toutes, comme dans celles mêmes qui se sont montrées les plus efficaces et tout à fait suffisantes, la sérothérapie a montré toute la puissance modificatrice dont elle est capable.

Dans ce traitement des néoplasies malignes, l'influence du sérum sur l'activité phagocytaire a même été peut-être plus manifeste, du moins plus accessible à l'observation, que dans toute autre sérothérapie.

La réduction constante des engorgements du tissu cellulaire et des organes lymphatiques montrait cette action dans toute son étendue; comme aussi la cicatrisation des ulcères et la suppression des douleurs, celles-ci n'ayant sans doute d'autre cause que la compression des extrémités nerveuses engagées dans le tissu cellulaire comprimé à la périphérie des tumeurs.

Mais cette action sur les phagocytes, toujours temporaire, limitée, fugace, même dans les sérothérapies les plus actives — caractère qui différencie précisément les immunisations par le sérum des véritables vaccinations — cette action phagocytaire était assez vite épuisée; et alors le mal, enrayé pendant un temps, reprenait sa marche fatale.

C'est l'observation attentive de ces phénomènes qui nous a donné cette conviction, chaque jour confirmée par les nouvelles conquêtes de la sérothérapie comme par ses échecs, que cette méthode, si puissante contre les maladies aiguës, contre des infections qui ont une tendance naturelle à guérir, c'est-à-dire à s'arrêter en raison de la vaccination même qu'elles produisent, est vraisemblablement condamnée à l'impuissance dans les maladies chroniques.

Des maladies aiguës, en effet, l'organisme sort victorieux dans l'immense majorité des cas, et il faut admettre que dans les luttes d'où le microbe doit au contraire sortir vainqueur, il manque sans doute bien peu de chose à l'organisme pour triompher de son ennemi.

Or ce secours dont l'organisme a besoin, le sérum le lui apporte; et les phagocytes y trouvent le stimulant nécessaire à leur insuffisante activité. C'est l'appoint qui décide la victoire en leur faveur.

C'est que la phase indécise est sans doute de très courte durée, et qu'il s'agit peut-être de quelques heures seulement, pour qu'apparaisse l'état de vaccination qui est le signal de la fin de la maladie, de la déroute définitive de l'armée microbienne. Dans ces conditions, l'influence, quelque brève qu'elle soit, d'un sérum immunisant, est cependant suffisante.

Mais dans les maladies chroniques, c'est-à-dire dans les infections qui, ne comportant aucune vaccination spontanée de l'organisme atteint, n'ont par suite aucune tendance naturelle à la guérison, l'action du sérum est trop fugitive et s'épuise vite, comme si les phagocytes s'accoutumaient au stimulant qui leur est offert, et se vaccinaient eux-mêmes, se mithridatisaient contre la substance excitante qu'il contient. Une fois passée cette réaction bienfaisante, l'organisme se trouve aussi désarmé contre son ennemi qu'il l'était avant le traitement.

*
* *

Dans tout ce qui précède, nous avons raisonné comme si le sérum des animaux soumis aux inoculations cancéreuses possédait des propriétés spécifiques.

En réalité, nous n'avons pu mettre cette qualité en grande évidence, et l'action phagocytaire que nous avons observée est peut-être due seulement à la propriété commune à tous les sérums normaux, propriété que l'on ne ferait que renforcer et spécialiser par des traitements d'immunisations spécifiques.

Dans quelques cas cependant, il nous a paru qu'une amélioration, arrêtée à un certain degré par des injections de sérum normal, avait pu être poussée plus loin en substituant à ce sérum celui d'animaux préparés avec les sucs cancéreux.

Mais nous devons noter que d'autres observateurs, MM. Arloing et Courmont entre autres, ont soutenu que le sérum des animaux normaux et celui des animaux traités produisaient sensiblement les mêmes effets.

CHAPITRE XX

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA GONOCOCCIE

Dès le mois de janvier 1890, dans le service de M. Quinquaud, nous avions tenté, avec Charles Richet, l'application de l'hématothérapie au traitement de l'uréthrite blennorragique.

Nous avions alors institué un traitement local consistant en injections, dans l'urèthre, de sang de chien fraîchement recueilli.

Ces essais furent absolument infructueux. A la fin de l'année 1896, nous avons repris cette idée.

Nous avons alors préparé des chiens en leur injectant dans la veine du pus blennorragique jusqu'à la dose de deux centimètres cubes, opération que ces animaux supportaient parfaitement bien, et c'est le sérum de ces animaux, recueilli après huit et quinze

jours, qui a été donné, en injections sous-cutanées, et aussi en injections uréthrales, à plusieurs malades du service de M. Mauriac.

Ici encore, l'échec a été complet. Aussi n'aurions-nous pas rappelé ces deux tentatives si, tout récemment, la question n'avait été reprise par M. DE CHRISTMAS, opérant d'une façon moins empirique que nous ne l'avions fait, avec une toxine extraite des cultures du gonocoque.

En réalité, d'après M. E. Calmette, la gonotoxine que M. de Christmas a étudiée tue les animaux sans les vacciner, et, injectée aux chevaux, elle ne confère à leur sang aucune propriété immunisatrice, et ne donne à leur sérum aucun pouvoir antitoxique.

Il est regrettable que cette sérothérapie antigonococcique n'ait pu être réalisée; car, par ses effets éloignés, la blennorragie est assurément une maladie sérieuse ; mais on peut espérer que le dernier mot n'est pas encore dit sur ce sujet spécial.

CHAPITRE XXI

LES SÉROTHÉRAPIES HÉTÉROGÈNES

Par sérothérapie hétérogène, nous entendons l'application, au traitement d'une infection déterminée, d'un sérum préparé contre une autre infection.

Dans sa communication au Congrès de Budapest, M. Roux a donné les premiers exemples de ces sérothérapies.

Après avoir rappelé que M. Duntschman avait constaté que le sérum des animaux immunisés contre le charbon symptomatique agissait sur le bacille de la septicémie aiguë ; que le sérum de l'homme sain, et parfois aussi celui du cheval, comme l'a montré M. Pfeiffer, ont des propriétés immunisantes très marquées contre l'infection cholérique intra-péritonéale, M. Roux a pu ajouter à

ces faits celui de l'action du sérum antitétanique contre le venin des serpents.

MM. Roux et Calmette ont constaté, en effet, que le sérum d'un cheval sain, mélangé à du venin de cobra, n'empêche nullement celui-ci d'agir, tandis que le sérum d'un cheval immunisé contre le tétanos rend inoffensif le venin auquel on l'ajoute. Ce sérum antitétanique, injecté avant le venin, retarde beaucoup la mort et l'empêche même, s'il est donné à doses répétées. Il y a cependant bien peu de ressemblance, remarque M. Roux, entre le venin des serpents, qui tue par asphyxie en un temps très court, et le poison tétanique, qui ne manifeste son action qu'après une période d'incubation.

Si le sérum antitétanique est antitoxique vis-à-vis du venin, le sérum antivenimeux, par contre, ne l'est pas à l'égard de la toxine tétanique. Un lapin vacciné contre le venin prend le tétanos et, fait plus surprenant, un lapin immunisé contre le tétanos succombera si on lui donne une dose de venin très peu supérieure à celle qui tue un lapin neuf.

D'autre part, le sérum des lapins neufs n'a aucune action sur le venin; mais celui des lapins vaccinés contre la rage est antivenimeux à un haut degré. Mélangé au venin *in vitro*, il le rend inoffensif;

injecté préventivement, il protège contre l'envenimation. Des lapins vaccinés contre la rage supportent des doses de venin quatre et cinq fois mortelles.

Enfin le sérum antivenimeux rend les lapins plus résistants à l'abrine, et le sérum antidiphtérique mélangé à l'abrine ne tue plus les lapins qu'avec un long retard.

*
* *

A ces exemples de sérothérapies hétérogènes, nous pouvons ajouter les suivants :

C'est ainsi qu'on a essayé avec quelque succès le sérum antidiphtérique contre l'ozène, l'asthme bronchique, et même contre la tuberculose et le cancer.

Ces derniers essais sont dus à M. Mc. Callum (*Sem. méd.*, 15 décembre 1897), de la *Western University* de London (Canada).

Cet auteur dit avoir vu, sous l'influence d'injections répétées de sérum antidiphtérique, les signes locaux de la tuberculose pulmonaire s'amender, des hémoptysies rebelles s'arrêter, l'état général s'améliorer.

D'autre part, dans les cas de cancer, ce même traitement aurait amené une diminution du volume

des masses néoplasiques et des adénites concomitantes.

Mais nos propres observations nous autorisent à ne voir, dans ces effets thérapeutiques, que l'action du sérum normal qui, dans de nombreuses observations de sérothérapies antituberculeuse et anticancéreuse, a précisément procuré, et d'une façon très manifeste, toutes les améliorations, malheureusement temporaires, que relate M. Mc. Callum.

—

Nous en dirons autant des résultats obtenus par M. Revilliod, de Genève, qui a été amené, à la suite de considérations d'ordre pathogénique et physiologique, à tenter, contre l'asthme, l'emploi du sérum antidiphtérique. Cet auteur a publié l'observation de sept malades ainsi traités.

Dans les premiers cas (asthme datant de six ans), l'amélioration se dessina dès la première injection, et se manifesta après chaque injection subséquente. Au bout de dix injections faites dans l'espace de cinq mois, la guérison était complète, et se maintint.

Dans le deuxième cas — asthme datant de sept mois — la guérison aurait été obtenue à la suite de trois injections faites dans l'espace de dix jours.

La troisième observation est celle d'un homme atteint d'asthme depuis 8 mois, et qui depuis quel-

ques semaines, subissait de violents paroxysmes. La guérison fut complète après six injections faites dans l'espace de deux mois, et ne s'était pas démentie après un an.

Quatre autres asthmatiques ont été soumis à cette sérothérapie, mais ils ont été seulement améliorés, et sont retombés dans leurs accès, les injections une fois arrêtées.

Cette tentative est à reprendre, sinon avec le sérum antidiphtérique, qui n'est peut-être pas nécessaire dans ce cas, au moins avec du sérum normal, dont l'action eupnéique serait peut-être suffisante.

M. Violi, de Constantinople, a également institué contre la coqueluche une sérothérapie hétérogène, car c'est avec des injections de sérum de génisse immunisée contre la variole qu'il propose de traiter cette maladie.

L'auteur s'est inspiré, pour instituer ce traitement, de l'heureuse influence que paraissait avoir la vaccination des jeunes coquelucheux sur la durée de leur maladie, et, dans nombre de cas, il aurait vu, par cette sérothérapie vaccinale, les quintes de coqueluche disparaître 8 à 10 heures après la première injection de sérum.

M. Emmerich, en 1894, a fait connaître les expériences qu'il avait instituées pour guérir le charbon expérimental de la souris avec du sérum de lapin inoculé avec le microbe de l'érysipèle, pris aux moments de l'infection généralisée. Le même auteur a essayé, avec quelque succès, de guérir le lapin charbonneux avec le sérum érysipélateux du mouton.

C'est à ce propos que M. Emmerich cite les premiers cas de guérison, par l'érysipèle, de tumeurs malignes et de lupus, ainsi que des faits d'amélioration de la tuberculose par un érysipèle de la face. Ses expériences lui avaient montré que le sérum érysipélateux exerce sur la tuberculose du lapin une action retardante. Il pense qu'on devrait tenter cette sérothérapie contre la tuberculose humaine et même contre la diphtérie.

De notre côté, nous avons cherché, sans aucun succès, à modifier l'évolution de la tuberculose chez les chiens par des injections de sérum d'anguille, faites avant ou après l'infection tuberculeuse.

Enfin tout récemment, M. Boucheron communiquait, au Congrès d'ophtalmologie (mai 1898), les résultats d'intéressants essais de sérothérapie de l'iritis rhumatismale par le sérum normal et par le sérum de Marmorek ; et M. Monti, de Pavie, dé-

clarait qu'en traitant par le sérum antidiphtérique des phlegmons graves, où la mortalité (pour les phlegmons gangreneux) était parfois de 50 à 80 p. 100, il était parvenu à sauver tous ses malades.

M. Monti attribue encore ces heureux effets à l'action stimulante du sérum sur les éléments cellulaires de l'organisme.

*
* *

Les sérothérapies hétérogènes sont encore dans la phase de l'empirisme le plus complet; elles sont aussi intéressantes à enregistrer, qu'inattendues et mal déterminées.

Mais, par cela même qu'il a suffi de faire çà et là quelques tentatives, au hasard, peut-on dire, dans un domaine si vaste, puisqu'il embrasse la pathologie tout entière, pour obtenir des résultats favorables, il est légitime de beaucoup attendre de son exploration plus systématique et plus précise.

L'observation médicale a, depuis bien longtemps, établi le dogme de l'incompatibilité de certains tempéraments avec certaines maladies, et aussi de certaines maladies entre elles; et en s'inspirant de ces données de la vieille médecine, l'expérimentation pourra tirer de ces faits de nouvelles et actives médications; elle pourra aussi, chemin faisant, révéler

de nouvelles incompatibilités, échappées à l'observation des médecins ; et ainsi sera constituée une nouvelle science, dont nous n'entrevoyons encore que les vagues indices.

*
* *

Nous devons enfin, avant de fermer le chapitre, mentionner le traitement du cancer par le sérum antistreptococcique, bien qu'il ne s'agisse pas en réalité d'une sérothérapie.

M. William Coley, réunissant tous les cas où un érysipèle était survenu spontanément chez un malade atteint de tumeur (38 cas et 12 guérisons), avait conclu de ses observations que l'inoculation de l'érysipèle ou tout au moins l'injection des produits toxiques des cultures de streptocoques devait être tentée pour la cure du cancer.

La méthode de MM. Emmerich et Scholl, pour le traitement sérothérapique des tumeurs malignes, dérive des observations de M. Coley.

Elle consiste à injecter dans les tumeurs des doses graduellement croissantes de sérum emprunté à des animaux en cours d'infection streptococcique, et même, après ces premières injections, qui sont considérées comme ayant provoqué un certain état

réfractaire, à injecter des cultures pures de streptocoques érysipélateux.

Cette méthode dérive de la bactériothérapie plutôt que de la méthode sérothérapique. Nous n'insisterons donc pas sur les modifications qu'elle a subies de la part des médecins qui l'ont appliquée, non plus que sur les résultats qu'elle a fournis.

Toutefois, on sait que les cas de guérison obtenus, très rares à la vérité, ont été suivis de récidive, comme il arrive toujours après la guérison temporaire des tumeurs malignes sous l'influence d'un érysipèle spontané ; et que dans nombre de cas, les injections sérothérapiques ont provoqué la production d'érysipèles très graves.

CHAPITRE XXII

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA PNEUMO-ENTÉRITE DES PORCS

On sait que les maladies du porc, connues sous les noms de *Swine-Plague*, *Hog-Choléra* et pneumo-entérite infectieuse, sont dues à un seul et même virus.

La vaccination des lapins, par M. Silberschmidt (1895) contre le microbe virulent, a été obtenue au moyen de sang et de cultures stérilisées. Elle dure au moins quelques mois.

Le même auteur a pu aussi réaliser cette vaccination au moyen d'injections de sérum d'animaux vaccinés ; mais dans ce cas elle n'est que passagère.

Il est vraisemblable que ce dernier résultat est applicable au porc, et qu'on pourrait obtenir un sé-

rum capable d'exercer une action préventive et curative très précieuse dans les étables infectées.

LA SÉROTHÉRAPIE DE L'INFECTION PAR LE VIBRION AVICIDE

En 1893, M. Bruhl, au cours de recherches sur la vaccination chimique à l'aide de cultures stérilisées de vibrion avicide, constata que le sérum des animaux ayant reçu de ces cultures, avait acquis des propriétés bactéricides, vaccinait le cobaye et guérissait l'animal infecté.

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE DU CHEVAL

M. J. Lignières, comme complément d'une étude de microbie sur la fièvre typhoïde du cheval et sa bactérie pathogène, a recherché si l'on pouvait préparer un sérum actif contre cette infection, en vaccinant

des chevaux à l'aide de petites doses du virus actif.

Il y a réussi. L'injection sous-cutanée de un centimètre cube de sérum de cheval ainsi immunisé à un cobaye ayant reçu une dose égale à huit fois celle qui suffirait à le tuer en vingt-quatre ou quarante-huit heures, permet à l'animal de triompher de cette redoutable maladie.

La fièvre typhoïde du cheval sévit souvent dans les écuries de nos grandes villes sous forme d'épidémies très meurtrières. Il serait donc tout indiqué, à la première occasion, d'essayer ce sérum sur le cheval malade, d'autant qu'il s'agit d'une infection contre laquelle les médications banales paraissent avoir très peu d'influence.

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA PESTE BOVINE

A la fin de l'année 1896, M. R. Koch, en mission dans l'Afrique du Sud pour y étudier sur place la peste bovine, fit à Kimberley quelques essais de sérothérapie contre cette infection, et en imagina un procédé nouveau.

Une première atteinte de peste, si elle est assez atténuée pour ne pas faire mourir l'animal, le rend réfractaire à cette affection ; et chez les jeunes animaux, notamment chez les moutons et les chèvres, la peste bovine est le plus souvent bénigne. Or M. Koch put s'assurer que le sérum provenant de ces animaux jouissait de quelques propriétés immunisatrices.

Mais il fallait employer cent centimètres cubes d'un tel sérum — dose considérable, comme on le voit — pour conférer une immunité légère, et seulement de peu de durée. Dans ces conditions, la sérothérapie ne pouvait être employée en grand.

En injectant ce sérum additionné de sang virulent, M. Koch aurait réussi à conférer une immunité durable, et assez accentuée pour que l'injection de vingt centimètres cubes de sang pestiféré frais (dose représentant dix mille fois la dose mortelle) n'exerçât plus aucune influence fâcheuse sur les animaux en expérience.

L'immunisation ainsi obtenue serait plus semblable à celle que confère une atteinte même de la maladie, que celle que procure en général la sérothérapie. En réalité, le procédé consiste à atténuer le virus par l'action — sans doute bactéricide — du sérum vaccinal, et à inoculer les animaux avec le virus ainsi atténué.

Une observation semble en faveur d'un tel mécanisme : c'est qu'il faut attendre au moins quatorze jours pour que l'immunisation soit produite ; tandis que l'immunisation serait immédiate si elle était d'origine sérothérapique, et serait au contraire bien affaiblie après une quinzaine de jours.

Quoi qu'il en soit, avec un litre de sérum, il serait possible de préparer un virus atténué suffisant pour immuniser environ cinquante animaux.

Cette sérothérapie *in vitro* est intéressante, et trouvera peut-être d'autres applications pour préparer des vaccins sûrs avec des virus rebelles aux procédés ordinaires d'atténuation.

CHAPITRE XXIII

LA SÉROTHÉRAPIE DES MORSURES DE SERPENT

La sérothérapie des morsures de serpent est sortie des beaux travaux, publiés à quelques jours de distance, de MM. Phisalix et Bertrand d'une part et de M. A. Calmette de l'autre.

Le 5 février 1894, MM. Phisalix et Bertrand annonçaient à l'*Académie des Sciences* qu'ils avaient pu donner au cobaye l'immunité contre le venin de vipère au moyen d'inoculations préventives de ce même venin ; et M. Calmette, le 10 février de la même année, mentionnait, devant la *Société de Biologie*, les procédés à l'aide desquels il avait réussi à donner aux lapins et aux cobayes une immunité vraiment solide contre des doses considérables de venin, et montrait qu'un animal immunisé

contre le venin de cobra, par exemple, l'est aussi contre celui de vipère ou d'*Hoplocephalus*, et réciproquement.

Or les expérimentateurs que nous venons de citer constatèrent en même temps que le sérum des animaux immunisés par les diverses méthodes qu'ils avaient employées, possédait des propriétés préventives et curatives. Une année plus tard, cette constatation était confirmée par M. Fraser, d'Édimbourg, dont les beaux travaux doivent être également cités dans ce court historique.

Si on mélange *in vitro,* comme l'a fait M. Calmette, 1 milligramme de venin de cobra ou 4 milligrammes de venin de vipère à une petite quantité de sérum immunisé, et qu'on inocule ce mélange à un lapin neuf, celui-ci ne présente, dans la suite, aucun malaise. Il n'est même pas nécessaire que le sérum provienne d'un animal vacciné contre un venin de même origine que celui qu'on introduit dans le mélange. Ainsi le sérum d'un lapin immunisé contre le venin de cobra ou de vipère, agit indifféremment sur tous les venins.

D'autre part, cette action du sérum s'exerce aussi bien dans l'organisme *avant* ou *après* l'envenimation qu'*in vitro*. M. Calmette injecte, dans le péritoine ou sous la peau d'un lapin neuf, un centimètre

cube de sérum d'un animal immunisé contre une dose cent fois mortelle de venin; puis, aussitôt après, il inocule, dans les muscles de la patte, une dose deux fois mortelle de venin pur. L'animal n'est pas même malade. Si, après l'injection du sérum préventif, on attend 24 ou 48 heures avant d'introduire le venin, on constate que celui-ci ne produit encore aucun effet toxique. Le lapin a donc été immunisé d'emblée par le sérum qu'il a reçu.

D'autre part, si l'on inocule à un second lapin la dose deux fois mortelle de venin pur qui tue un témoin en trois heures environ, et qu'une heure, même une heure et demie après, alors que tous les symptômes de l'envenimation commencent à se manifester (régurgitation, accélération du cœur, dyspnée, légère parésie des membres), on injecte à ce lapin, dans le péritoine et sous la peau, en divers points du corps, 2 à 3 centimètres cubes de sérum immunisant, on voit l'animal rester pendant plus ou moins longtemps dans un état de malaise alarmant, caractérisé d'abord par un peu d'hypothermie, puis par une fièvre véritable; sa température s'élève de 1 à 2 degrés pendant 48 heures; mais elle redescend ensuite graduellement à la normale, et tout accident est dès lors écarté.

Le sérum des animaux immunisés est donc non

seulement capable d'agir sur les venins *in vitro*, mais il est encore préventif et thérapeutique.

M. Calmette prépare, à l'Institut Pasteur de Lille, avec le cheval, un sérum dont 1/10 de centimètre cube préserve un lapin de 2 kilogrammes contre une dose de venin mortelle pour un lapin du même poids en moins de 8 heures. On obtient le maximum d'effet préventif en injectant le venin 12 heures après le sérum.

L'immunité acquise par l'injection de sérum est très solide, mais elle disparaît dans un délai qui, dans les expériences de M. Calmette, n'excède pas huit jours.

Elle n'est donc pas durable, contrairement à ce qui arrive pour l'immunité produite par les venins eux-mêmes, et qui peut durer plus de dix mois chez le lapin.

Cette particularité rapproche l'immunisation sérothérapique contre les venins de l'immunisation sérothérapique contre les virus ; et elle la différencie de même des vaccinations obtenues à l'aide de virus atténués.

Pas plus que les sérums antivirulents, les sérums antivenimeux, malgré l'apparence tirée des expériences *in vitro*, ne seraient d'ailleurs antitoxiques.

Voici quelques expériences capables d'éclaircir ce point.

M. Phisalix fait deux mélanges identiques d'une petite quantité de sérum antivenimeux avec une dose de venin de vipère mortelle en six ou sept heures ; il inocule un de ces mélanges dans l'abdomen et l'autre dans la cuisse de deux cobayes de même poids : le cobaye inoculé dans la cuisse meurt, tandis que le cobaye inoculé dans l'abdomen survit, l'absorption du mélange ayant été plus rapide dans ce cas.

M. Phisalix conclut de ce fait que le sérum antivenimeux ne produit pas sur le venin une neutralisation chimique, mais exerce au contraire sur l'organisme une action directe, se comportant à la manière des antagonistes physiologiques.

Cette interprétation a d'ailleurs été corroborée par les expériences de M. Roux, qui, mélangeant du venin avec du sérum antivenimeux, et chauffant à 70° le mélange après un contact assez prolongé, a constaté qu'il recouvrait dans ces conditions toute sa toxicité. Cette expérience démontre en effet qu'à 70° l'antitoxine est altérée et que le venin ne l'est pas ; cette antitoxine n'en est donc pas une, puisqu'elle ne détruit pas le venin ; elle est seulement une substance qui rend l'organisme insensible

à l'action du venin, suivant un procédé dont le mécanisme est encore inconnu.

M. Chatenay a montré que, chez les animaux vaccinés, chaque injection de venin s'accompagne d'une hyperleucocytose très marquée, tandis que chez les animaux non vaccinés, on observe au contraire l'hypoleucocytose.

Cette similitude dans les phénomènes qui accompagnent la sérothérapie dans les maladies virulentes et dans les envenimations, autorise les plus grandes réserves sur l'hypothèse des sérums antitoxiques.

D'après ce que nous avons constamment noté, au cours de cette étude, une véritable antitoxie, consistant en une neutralisation de toxines par un sérum immunisant, suivant un procédé comparable à la neutralisation de l'acide sulfurique par la soude, n'a guère été observée ; et il est vraisemblable que cette théorie des sérums antitoxiques, formulée par MM. Behring et Kitasato, n'était qu'une hypothèse d'attente, hâtive, qui ne survivra que par son nom, dont la fortune a été rapide, mais auquel on commence par ne plus attribuer son sens primitif.

***

Quoi qu'il en soit de ces discussions théoriques, la sérothérapie antivenimeuse, grâce aux efforts de

M. Calmette, a pu être introduite dans la pratique, où elle a donné des résultats très démonstratifs de son efficacité et des grands services qu'elle est appelée à rendre dans les pays infestés de serpents dangereux.

Le sérum préparé pour les médecins par M. Calmette est du sérum de chevaux immunisés pendant six mois par des doses croissantes, d'abord de venin de cobra-capel de l'Inde, puis par des venins appartenant à diverses espèces de serpents, dans le but d'éprouver la résistance des animaux sanguifères aux réactions de ces divers venins. Ce sérum conserve des propriétés pendant une année, si on le conserve dans un endroit frais et à l'abri de la lumière.

En général, 10 cc. suffisent pour les enfants au-dessous de dix ans, et 20 cc. pour les adultes. Néanmoins, lorsque le serpent mordeur appartient aux espèces très dangereuses, telles que le cobra, le naja, le crotale, le bothrops de la Martinique, il sera prudent d'injecter d'emblée une dose double. M. Phisalix et M. Calmette recommandent d'ailleurs de ne pas négliger les mesures accessoires, telles que la ligature du membre et son lavage avec une solution récente d'hypochlorite de chaux diluée à 1 gr. pour 60 gr. d'eau bouillie.

Quant à l'injection de sérum, elle doit se faire pour une partie loin de la morsure et pour l'autre autour de celle-ci, en trois ou quatre endroits différents.

Ajoutons que le sérum de M. Calmette s'est encore montré actif contre le venin du scorpion.

Pour donner une idée du secours que les médecins peuvent trouver dans cette nouvelle sérothérapie, nous rapporterons quelques fragments d'une notice adressée le 27 janvier 1896 à l'*Académie des sciences* par M. Hankin.

Les Indiens de certains districts, écrit M. Hankin, ont coutume d'empoisonner réciproquement leur bétail dans un but de vengeance ; et ils emploient à cet effet, soit l'arsenic, soit une substance qui échappait à toute analyse et qui, d'après ses effets physiologiques, devait être du venin de serpents. Ils introduisent cette substance, étendue sur un chiffon, dans le rectum des animaux.

Pour s'assurer qu'il s'agissait réellement du venin, M. Hankin eut l'idée de préparer, avec ces chiffons, un extrait, qu'il divisa en deux parties égales. L'une fut mélangée à une petite quantité de sérum antivenimeux. Les deux portions furent injectées à deux lapins du même poids. Celui de ces lapins qui avait reçu le mélange d'extrait et de sérum ne fut pas

malade. L'autre mourut en moins d'une heure.

A juste raison, M. Hankin a conclu que la substance toxique des chiffons qui servent à empoisonner les bestiaux n'est autre que du venin de serpents.

A Saïgon, un Annamite mordu par un naja qui faisait partie d'un lot de reptiles destiné au laboratoire de M. Calmette, a été guéri par M. Lépinay, à l'aide du sérum antivenimeux.

La morsure, très profonde, siégeait à l'index de la main droite, à la première et à la deuxième phalange. Une injection de 12 cc. de sérum put être faite une heure après à l'Hôpital militaire par le médecin de garde. Le membre mordu était déjà très enflé, contracturé et douloureux. Le lendemain, tous les symptômes d'intoxication et le gonflement avaient disparu. Il restait seulement un peu de raideur de l'articulation atteinte.

Une femme indigène, mordue par un des najas faisant partie du même lot, mourait deux heures après sans avoir reçu aucun secours.

En somme, l'efficacité du sérum antivenimeux est certaine, si celui-ci est employé dans un délai assez court après la morsure, et cette nouvelle sérothérapie apparaît comme une des applications de la

méthode tout à fait digne de figurer à côté de la sérothérapie antidiphtérique.

Ce sont les deux plus brillantes conquêtes de la thérapeutique moderne.

CHAPITRE XXIV

LA SÉROTHÉRAPIE DE L'INTOXICATION PAR LE SANG D'ANGUILLE

M. Mosso avait établi le fait de la toxicité du sang de l'anguille ; MM. Phisalix et Bertrand avaient montré la parenté de ce poison de l'anguille avec le venin de la vipère. Partant de ces données, nous avons institué, avec Charles Richet, en janvier 1897, la sérothérapie de l'intoxication par le sang d'anguille.

Dès nos premières expériences, nous eûmes la démonstration décisive de ce fait, que le sérum des chiens, préalablement injectés avec du sang d'anguille, préserve les lapins des effets toxiques de ce sang.

Nous avions eu d'abord à déterminer la dose toxique du sérum d'anguille pour des lapins. Cette dose, en injections intra-veineuses, est d'environ $0^{gr},10$

par kilogramme de lapin. Avec un compte-gouttes donnant 30 gouttes de sérum d'anguille au centimètre cube, on tue un lapin de 2 kilogrammes : en moins d'une minute, avec six gouttes ; en quelques heures, avec quatre gouttes.

Cela posé, nous prenions 9 lapins du même poids : 3 avaient reçu, la veille, chacun 5 centimètres cubes de sérum de chien inoculé huit jours auparavant avec un centimètre cube de sérum d'anguille sous la peau ; 3 autres avaient reçu 5 centimètres cubes de sérum de chien normal ; 3 autres enfin n'avaient rien reçu.

Chacun de ces neuf lapins reçoit dans la veine, étendues de 10 fois leur volume de sérum artificiel, six gouttes de sérum d'anguille.

Les trois lapins témoins meurent en moins d'une demi-minute ; les trois lapins ayant reçu du sérum de chien normal meurent dans l'espace de 4 à 12 heures ; les trois lapins injectés précédemment avec le sérum de chien immunisé ne présentent aucun trouble et survivent tous les trois.

Nous soulignerons, ici encore, l'action très manifeste, bien qu'insuffisante, du sérum normal : fait qui semble prouver, une fois de plus, que l'immunité contre les virus et les venins existe chez tous les animaux à quelque degré, et que s'il est besoin

de la renforcer par des pratiques spéciales d'immunisation pour la rendre suffisante, elle n'en est pas moins déjà manifeste chez les animaux en dehors de toute préparation.

Comment, dans cette expérience, le sérum préventif agit-il ?

Comme à propos de la sérothérapie des venins de serpent, on peut faire ici deux hypothèses : ou bien le sérum antitoxique agit en provoquant l'organisme à fabriquer des substances immunisantes ; ou bien il agit directement, par la neutralisation chimique, dans l'organisme comme *in vitro*.

Or, cette neutralisation *in vitro*, très rarement obtenue avec les sérums immunisants en général, est ici tout à fait éclatante.

Voici comment on peut faire l'expérience, telle que nous l'avons d'ailleurs répétée devant la *Société de Biologie*, le 10 avril 1897 :

Du sérum d'anguille, à la dose de six gouttes, est mélangé :

1° à 5 cc. de sérum artificiel $= \alpha$;

2° à 5 cc. de sérum de chien normal $= \beta$;

3° à 5 cc. de sérum de chien immunisé $= \gamma$.

Chacune de ces dilutions est injectée à un lapin d'environ 2 kilogrammes.

Le lapin injecté avec le liquide α meurt en quel-

ques secondes ; le lapin injecté avec le liquide β est très malade, mais ne meurt qu'après quelques heures; le lapin injecté avec le liquide γ n'est pas malade et survit.

On pourrait donc considérer comme bien démontré que le sérum antitoxique agit sur le poison du sang d'anguille comme une substance chimique neutralisante; car si l'on s'en tenait à l'hypothèse d'une action sur l'organisme, il faudrait admettre que cette action est d'une rapidité extrême, plus rapide même que celle du venin qu'on injecte avec lui, et qui, dans l'espèce, est presque foudroyante.

Toutefois, l'expérience de M. Roux, dont il a été précédemment parlé à propos du sérum antivenimeux, nous oblige à quelques réserves ; et il y aurait lieu de reprendre cette expérience en l'appropriant à cette sérothérapie.

Le fait que nous aurions ici l'unique exemple d'une action antitoxique du sérum dans l'organisme nous fait hésiter à accepter ce mécanisme, malgré toute son apparente vraisemblance.

Nous ne savons pas non plus si notre sérum est curatif.

Nous avons bien essayé de sauver des lapins, en leur injectant du sérum antitoxique immédiatement après l'injection du venin, mais au

moment où nous faisions cette expérience, nous n'avions pas encore déterminé la dose de sérum d'anguille suffisante pour produire la mort en plusieurs heures, et nos lapins, trop fortement intoxiqués par des doses trop élevées, mouraient en quelques secondes, avant même que nous eussions achevé de leur injecter le sérum curatif.

En n'inoculant que 2 ou 3 gouttes de sérum par kilogramme d'animal, on obtiendrait une survie des lapins de plusieurs heures qui permettrait de vérifier le pouvoir thérapeutique du sérum.

*
* *

Il nous reste enfin quelques observations à mentionner, relatives à l'immunisation des chiens contre le sérum de sang de l'anguille.

En réalité, cette immunisation ne peut s'obtenir dans le sens habituel du mot.

Il semble au contraire que l'animal inoculé neutralise plus difficilement le venin, à mesure qu'on lui en donne de nouvelles doses. Il finit même par y succomber, dans un état de maigreur et de cachexie profondes, quand il en a reçu, dans l'espace de trois ou quatre mois, une dose de trois ou quatre centimètres cubes — sous la peau.

Les symptômes de réaction locale paraissent traduire cette diminution de résistance.

Sous l'influence du premier demi-centimètre cube de sérum d'anguille, il se produit le plus souvent un volumineux abcès, avec gangrène étendue du tissu cellulaire sous-cutané. L'animal, une fois l'abcès ouvert, se rétablit vite, et son sang, pris à ce moment, est au maximum de son pouvoir immunisant.

Mais sous l'influence d'une nouvelle dose de sérum d'anguille, et bien que la réaction locale soit beaucoup moins intense et n'aboutisse plus à la formation d'un abcès, l'état général témoigne déjà d'une forte atteinte. L'animal commence à maigrir, et devient triste ; et si l'on prélève alors, après une quinzaine de jours, une nouvelle prise de sang, on est étonné de ne plus trouver à son sérum qu'un pouvoir immunisant très peu intense. Enfin, après une troisième inoculation l'état de cachexie, s'accentue, et il nous a paru, dans une expérience au moins, que le sérum d'un tel animal ne possédait plus aucune propriété immunisante.

On dirait que l'organisme du chien n'est capable de réagir qu'une fois contre le venin de l'anguille, réaction qui se traduit par la formation d'un gros abcès, c'est-à-dire par une mobilisation phagocy-

taire très active ; mais cette défense de l'organisme paraît épuisée lors d'une nouvelle intoxication ; il ne se fait plus de réaction locale destinée à détruire le poison *in situ;* l'organisme se laisse alors sans doute envahir par lui, et après quelques phases de lutte indécise d'antitoxie et d'intoxication, il finit par se laisser gagner par cette dernière, et par y succomber.

CHAPITRE XXV

LA SÉROTHÉRAPIE DES INTOXICATIONS

Les sérothérapies de l'envenimation de l'anguille et des serpents constituent l'intermédiaire qui nous conduit des sérothérapies contre les maladies infectieuses aux sérothérapies contre les empoisonnements.

De fait, la conception actuelle de l'infection, en général, aurait à elle seule suffi pour légitimer cette généralisation.

Aujourd'hui, l'on sait que le microbe agit, non point par lui-même, comme corps étranger, mais par les poisons qu'il sécrète, et la chimie a pris possession de la pathologie microbienne.

Si donc la sérothérapie peut aider l'organisme dans sa lutte contre les poisons microbiens, pour-

quoi ne ferait-elle pas de même contre tous les poisons végétaux, en général, et aussi contre les poisons minéraux ?

Déjà cette hypothèse s'est traduite par des expériences intéressantes et par des essais hardis.

Non sans succès, l'on a expérimenté le sérum contre les empoisonnements végétaux par l'abrine et par la ricine, et l'on a même institué une sérothérapie de l'alcoolisme.

Cette dernière faisant actuellement quelque bruit en Amérique, il nous paraît équitable de donner son origine et de rapporter à qui de droit la première expérience qui en ait été faite.

Ce premier essai de sérothérapie anti-alcoolique date du commencement de l'année 1896 ; et il a été entrepris par M. Toulouse, dans notre Laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine.

Dans une communication faite à la Société de Biologie le 28 mars de la même année, M. Toulouse exposait les considérations qui l'avaient guidé dans cette nouvelle voie, et donnait les premiers résultats qu'il avait obtenus de ses expériences.

« J'ai essayé de faire pour les intoxications, disait M. E. Toulouse, ce qu'on a déjà fait pour les infections, c'est-à-dire de rechercher des sérums doués de qualités antitoxiques. Partant de cette idée que

certaines maladies infectieuses, en se développant chez un sujet, rendent ses humeurs réfractaires à une nouvelle atteinte de l'infection, j'ai pensé que l'intoxication à haute dose par l'alcool devait éveiller une défense de l'organisme et peut-être la sécrétion de produits capables de s'opposer d'une manière quelconque à l'action de ce toxique. »

M. Toulouse a donc soumis des chiens, pendant plusieurs jours, à l'absorption d'une forte dose d'alcool, quarante grammes environ par jour ; puis, après quelques jours de repos, il les saigna et prit leur sérum.

Avec ce sérum, il traita un alcoolique chronique atteint d'accidents aigus de *delirium tremens*, et eut la satisfaction de voir les accidents disparaître en vingt-quatre heures, après injection d'environ vingt-cinq centimètres de sérum, et la guérison se maintenir définitivement.

Assurément cette unique observation est tout à fait insuffisante pour établir l'efficacité de la sérothérapie anti-alcoolique et pour répondre aux nombreuses questions qui peuvent être soulevées à son sujet.

Mais elle suffit pour établir la priorité de M. Toulouse dans cette étude spéciale.

Sous une forme assez différente de celle des séro-

thérapies habituelles, le procédé du médecin de San-Francisco, M. Frederick W. d'Evelyn n'en diffère guère par le fond.

Le médecin américain alcoolise des chevaux, et administre à ses sujets le sang de ces chevaux, desséché et incorporé à des rondelles de papier, en le présentant à l'absorption par la peau, mise préalablement à nu par le grattage.

Assurément le procédé n'est pas simple ; il n'a pas l'élégance d'une injection sous-cutanée. Il a peut-être l'avantage de frapper plus fortement l'imagination des malades.

Quoi qu'il en soit, M. d'Evelyn prétend, par cette hématothérapie, non seulement guérir les alcooliques de leurs accidents et de leur passion, mais encore prémunir contre la fatale tendance ceux qui y sont prédisposés.

Nous ne demandons pas mieux que de faire aux affirmations du médecin de San-Francisco quelque crédit ; mais nous devons borner là ce chapitre, plutôt humoristique que scientifique ; et laisser aux futurs historiens de la sérothérapie le soin de l'écrire.

CHAPITRE XXVI

L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DES SÉRUMS

Au cours de cette rapide revue des diverses sérothérapies, nous avons vu qu'il fallait distinguer, dans ces liquides, des propriétés bactéricide, antitoxique et immunisantes, ces dernières étant préventive et curative, et pouvant être aussi l'une sans être l'autre.

La qualité bactéricide des sérums est de toutes la plus rare; et elle n'est, en tout cas, nullement la condition et l'explication des autres. Il faut donc abandonner l'explication simpliste de l'activité des sérums par une action directe sur la vitalité des microbes.

La qualité antitoxique, dont la doctrine de M. Behring avait prématurément affirmé la constance, et

qu'il proposait comme le principe général d'une médication qu'il prétendait avoir inventée, — et dont en réalité il n'avait inventé que la théorie hypothétique — la qualité antitoxique fait souvent défaut ; et, d'autre part, l'observation des modifications qui accompagnent et suivent l'administration des sérums, ne confirme pas la réalité d'un tel mécanisme thérapeutique, consistant en une réaction chimique pure ; elle révèle plutôt un autre processus, d'ordre biologique.

A toutes les preuves que nous en avons données chemin faisant, ajoutons encore quelques nouveaux faits.

M. Sawchenko, par des recherches très ingénieusement conduites, et récemment publiées, nous paraît avoir en effet établi une fois de plus, d'une façon décisive, qu'il ne faut établir aucun lien entre l'action bactéricide et l'action immunisante de certains sérums.

Ainsi la substance bactéricide du sang de rat est capable, non seulement de tuer, mais encore de dissoudre la bactéridie du charbon ; et cependant ce microbe peut être progressivement acclimaté contre cette action destructive, jusqu'à n'en plus être incommodé. Par contre, chez certains animaux réfractaires au charbon, le sérum n'est bactéricide à aucun

degré ; et particulièrement, chez le rat immunisé, le sérum n'est pas plus bactéricide que chez le rat normal.

Dans le même sens, le sérum préventif du chien vacciné ne produit pas l'agglutination des bactéridies, tandis que le sérum du cheval non vacciné produit cette agglutination.

Le sérum préventif, dont l'action est de déterminer une phagocytose active capable de défendre l'organisme contre l'infection, ne doit donc pas nécessairement contenir des substances agissant directement sur les microbes, soit dans l'organisme, soit *in vitro*.

Le procès est le même à propos de la distinction à établir entre l'action immunisante et la propriété antitoxique.

M. Vaillard a constaté que la poule, réfractaire au tétanos, donne un sérum absolument inactif sur la toxine tétanique.

D'autre part MM. Calmette et Delarde ont vu qu'un sérum faiblement antitoxique, comme celui du hérisson ou du mangouste, pour le venin des serpents, se rencontre chez des animaux très vigoureusement réfractaires à l'action de ce venin.

Les animaux réfractaires à sang chaud peuvent produire des antitoxines sous l'influence d'injections

répétées de doses non mortelles de toxines ; les animaux réfractaires à sang froid ne produisent pas d'antitoxines dans les mêmes conditions. Ainsi les grenouilles peuvent acquérir l'immunité contre des doses mortelles de toxines, sans que leur sérum devienne antitoxique.

En somme, d'après les conclusions de MM. Calmette et Delarde, l'immunité des animaux naturellement réfractaires, de même que l'immunité acquise, ne saurait être attribuée à la présence, dans le sérum des animaux, d'une substance chimique ayant le pouvoir de détruire ou de modifier les toxines.

Il faut donc admettre que les deux sortes d'immunités, naturelle et acquise, sont en définitive la résultante d'une propriété spéciale des cellules.

***

Cette influence d'un sérum préventif sur l'activité d'un groupe particulier de cellules a été bien mise en évidence par M. Bardet (1895) dans des expériences faites avec le sérum anticholérique.

Par le chauffage, M. Bardet détruit d'abord la substance bactéricide de ce sérum ; puis, sur une lame qu'il porte ensuite à 37 degrés, il dépose du

sang défibriné bien frais d'animal neuf, qu'il ensemence avec des vibrions vivants.

Si l'on ajoute alors à ce sang infecté, une goutte du sérum préventif chauffé, on est frappé de voir avec quelle ardeur les leucocytes, même dans ces conditions de l'*in vitro*, entament la lutte contre les vibrions, et comment ils finissent par les détruire. La preuve est là, sous les yeux, que le sérum préventif a agi à la façon d'une *stimuline* sur les leucocytes, comme un excitant spécifique du processus de la phagocytose.

Assurément il faut bien admettre que cette action destructive des phagocytes doit se réduire, en dernière analyse, à une action chimique. Mais cette action chimique est secondaire ; elle résulte d'une sécrétion provoquée sous l'influence du sérum ; et s'il se produit alors une substance bactéricide, celle-ci ne saurait être considérée comme ayant été apportée par le sérum.

Au contraire, on peut s'assurer que cette substance s'échappe même des leucocytes à un moment donné, particulièrement de ceux qui sont morts ou avariés, et qu'elle peut, par une action extracellulaire, achever la destruction des microbes. C'est ce phénomène que M. Metchnikoff a nommé l'*action phagolytique* (1895).

Une étude de M. Mesnil (1896) sur le mécanisme de l'immunité contre la septicémie vibrionienne, conclut, dans le même sens, à l'action du sérum comme excitant cellulaire ; et nous retrouvons encore la même conclusion dans une étude de MM. Denys et Leclef (1896), à propos du mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le staphylocoque pyogène.

***

Cette action stimulante n'est pas propre aux seuls sérums provenant d'animaux immunisés.

Tous les êtres vivants sont en effet pourvus, bien qu'à des degrés divers, de défenses contre les infections, et parmi ces défenses, ils possèdent tous un milieu liquide où les cellules doivent puiser, en plus ou moins grande abondance, les éléments nécessaires à leur lutte contre les microbes.

Aussi a-t-on pu noter, dans le plus grand nombre des essais sérothérapiques, que le sérum des animaux normaux, non immunisés, agissait, à un moindre degré, mais dans le même sens, que le sérum des animaux immunisés. Et cette observation est importante pour la pratique, car elle indique qu'en l'absence de sérum spécifique, et dans des cas

urgents, il ne faudrait pas négliger le secours, encore très appréciable, des sérums normaux.

*
* *

Il est non moins intéressant, quand on est arrivé à cette constatation du mécanisme élémentaire de l'action thérapeutique des sérums, de voir à quel point, dans les sérothérapies en apparence les plus dissemblables, et comme nature, et comme efficacité, l'action du sérum est en réalité comparable, sinon même identique, en dépit de la profonde différence des résultats thérapeutiques définitifs.

Prenons, par exemple, la sérothérapie antidiphtérique et la sérothérapie anticancéreuse. Les dissemblances sont aussi profondes qu'on peut le demander : l'une de ces médications a triomphé; l'autre a misérablement échoué. Et cependant, les différences qui distinguent ces deux sérothérapies ne sont peut-être qu'apparentes.

Dans la sérothérapie antidiphtérique, l'action thérapeutique résulte du surcroît d'activité suscité chez les phagocytes par le sérum injecté. Avant d'avoir reçu cet excitant, les phagocytes, accumulés contre les fausses-membranes, à la limite des tissus sains, mais stupéfiés et paralysés par les toxines

diphtériques dans leur fonction de digestion microbienne, étaient impuissants à détacher ces fausses-membranes des tissus à protéger; et bientôt les microbes, continuant à distiller leurs sécrétions, allaient envahir l'organisme tout entier.

L'injection de sérum intervient alors. Que va-t-il se passer? En réalité, peu de chose : seulement une légère stimulation de ces phagocytes, impuissants tout à l'heure, et qui vont tout à coup, sous cette influence, reprendre leur rôle de défense active, et rejeter les fausses-membranes où les microbes s'étaient cantonnés, et d'où ils les empoisonnaient.

Cette action n'a pas besoin d'être de longue durée : quelques heures suffisent pour que les fausses-membranes se détachent, et le malade est sauvé.

Eh bien, en y regardant de près, on voit que, dans la sérothérapie anticancéreuse, l'action physiologique du sérum n'est pas différente ; elle est même plus accessible à l'observation.

Autour des tumeurs, le tissu cellulaire est généralement, dans une zone plus ou moins étendue, le siège d'un certain degré d'œdème; et dans ces régions, la circulation lymphatique est manifestement ralentie. Les cellules blanches, leucocytes, phagocytes de toute nature, stagnent, immobilisés dans une lutte inégale, impuissants à s'emparer,

pour les digérer ou les charrier dans les ganglions, de ces immenses amas de cellules malades dont sont faits les néoplasmes.

Or, dès les premières injections de sérum, apparaît bien manifestement la reprise d'activité de ces phagocytes fatigués ou paralysés : les tumeurs diminuent dans leur ensemble ; mais, ainsi que nous l'avons noté dans un chapitre précédent, ce ne sont pas les masses néoplasiques mêmes qui se réduisent ; c'est seulement l'engorgement lymphatique des tissus périphériques qui se résout, c'est l'armée des phagocytes qui se remet en marche.

Si à ce moment le néoplasme pouvait être énucléé, à la façon dont une fausse-membrane se détache, avec une délimitation parfaite entre les tissus malades et les tissus intacts, ce serait sans doute la guérison. Mais la fausse-membrane diphtérique est extérieure, et tombe ; le néoplasme est intérieur, et reste.

Il y a aussi une autre différence, qui tient à la nature même des maladies considérées.

L'une est une maladie aiguë, c'est-à-dire tendant à la guérison par le procédé de la vaccination, qui fait partie de son évolution naturelle dans l'organisme ; l'autre est une maladie chronique, c'est-à-dire une maladie qui dure, parce qu'elle ne comporte pas le processus naturel de vaccination.

L'influence de la sérothérapie, contre cette dernière, doit donc fatalement s'épuiser; car la période pendant laquelle le sérum agit efficacement sur les phagocytes n'est pas utilisée par l'organisme pour préparer sa grande défense en élaborant l'état d'immunité. Il se fait seulement un temps d'arrêt dans le mal, qui va bientôt reprendre l'offensive, dès que les phagocytes, habitués eux-mêmes à l'action stimulante du sérum, cesseront de réagir à cet excitant.

Telles sont les considérations que nous a suggérées l'observation attentive des modifications locales survenues au cours de la sérothérapie, aussi bien dans le cancer que dans la tuberculose : considérations un peu décourageantes en ce qui concerne l'avenir de la sérothérapie dans les maladies chroniques.

En somme, on ne peut demander à la méthode sérothérapique que ce qu'elle peut donner; et son action, dans toutes les espèces pathologiques où on l'a fait intervenir, s'est montrée absolument univoque.

Qu'il s'agisse d'infections aiguës ou d'infections chroniques, le sérum ne peut donner que le même secours : une stimulation passagère de l'activité phagocytaire. Suffisante si elle intervient au moment où l'organisme n'a besoin que d'un supplément de

vigueur temporaire pour décider la victoire en sa faveur, cette stimulation ne tarde pas à s'épuiser et demeure inefficace si, après son action passagère, les ennemis doivent, comme devant, rester en présence dans leurs mêmes positions.

Mais peut-être ne faudrait-il pas être d'un pessimisme trop décourageant en face des maladies chroniques.

La tuberculose elle-même n'est pas une maladie fatalement chronique, au même degré que le cancer. A coup sûr, elle guérit très fréquemment, car on pourrait soutenir que tous les hommes en subissent l'atteinte à quelque degré; et si elle guérit, c'est peut-être que, dans d'innombrables cas, elle se comporte comme une maladie aiguë.

Cette seule considération suffit pour qu'on ne rejette pas, *a priori*, les essais de sérothérapie antituberculeuse. Impuissante contre la tuberculose, maladie chronique, elle pourrait être d'un précieux secours contre la tuberculose, infection aiguë.

De fait, dans nombre de nos expériences de sérothérapie antituberculeuse, les seuls résultats incontestables que nous ayons obtenus ont été, sinon de guérir nos animaux tuberculeux, du moins de changer le processus aigu de l'infection tuberculeuse expérimentale en un processus chronique, autre-

ment dit de retarder, dans des limites plus ou moins étendues, la mort des animaux traités.

*
* *

Comme corollaire de ce qui précède, la formule de l'immunisation par les sérums peut être donnée dans les termes suivants :

Préventive ou curative, cette immunisation est toujours de courte durée, et valable au plus pendant quelques semaines.

Il faut donc se garder, théoriquement aussi bien que pratiquement, de la considérer comme une vaccination, dont elle n'a pas le caractère de modification définitive.

La sérothérapie est une médication, et non une immunisation; le sérum est un remède, et non un vaccin.

CHAPITRE XXVII

LES ACCIDENTS DE LA SÉROTHÉRAPIE

Nous avons pratiqué, chez l'homme, un grand nombre d'injections sous-cutanées de sérum normal de chien, d'âne, de cheval, avant que l'emploi des sérums d'animaux immunisés, dits antitoxiques, ait passé dans la pratique médicale ; et nous sommes à même d'affirmer que les accidents observés après les injections de sérums spécifiques sont absolument les mêmes que ceux observés après les injections de sérums normaux.

C'est donc le fait d'introduire dans un organisme le sérum d'un animal d'une espèce étrangère, qui est la seule cause des troubles observés.

Ces accidents sont d'ailleurs, dans l'immense majorité des cas, sans gravité aucune.

***

L'accident, ou plutôt l'incident le plus fréquemment observé à la suite de ces injections, est une éruption d'urticaire, qu'il convient bien de qualifier *urticaire sérothérapique*.

Cette éruption s'observe aussi fréquemment avec les sérums normaux qu'avec les sérums spécifiques.

Avec Charles Richet, nous avons été les premiers à signaler son existence et sa production fréquente dans la sérothérapie, dans une communication faite le 17 janvier 1891, à la *Société de Biologie*.

Cette urticaire est d'intensité et de durée variables.

Dans ses formes légères, atténuées, elle consiste en la production de plaques rouges dans le voisinage des points injectés, avec quelques démangeaisons, et sans accompagnement d'état général. Après quelques heures, ces légers troubles peuvent disparaître pour ne plus revenir.

Dans ses formes les plus accentuées, il y a production d'un exanthème généralisé à tout le corps, depuis le cuir chevelu, jusqu'à la plante des pieds. Cet exanthème consiste en rougeurs diffuses, ou en papules saillantes, les deux étant parfois réunies, avec accompagnement de démangeaisons atroces, de

fièvre, nausées ou vomissements, et même d'une tendance aux syncopes.

La durée de ces troubles peut être d'un septénaire, rarement plus longue ; mais c'est vers le troisième jour qu'ils présentent la plus grande intensité. Ils sont d'ailleurs rares à ce degré d'acuité, et, dans nos observations, nous ne les rencontrons que trois fois sur cent.

Au contraire, l'urticaire modérée, fugace, est presque fatale dans tout traitement sérothérapique de quelque durée ; et nous l'avons vue se produire, généralement entre la 3e et la 4e injection, alors que les malades avaient reçu de 12 à 15 centimètres cubes de sérum.

Le plus souvent, cette urticaire ne se produit qu'une fois ; et après quelques jours de repos, on peut reprendre le traitement et le poursuivre, par injections de 5 centimètres cubes, jusqu'à la dose totale de 150 à 200 centimètres cubes, sans que l'exanthème reparaisse.

Dans quelques cas très rares, toutefois, l'urticaire reparaît, soit à des intervalles inégaux, soit en montrant une tendance à devenir de plus en plus fréquente.

Une particularité à noter, c'est que les très jeunes enfants, comme les vieillards, semblent échapper à

l'urticaire. C'est au moins ce qui résulte de l'observation de M. Pinard, qui n'a pas constaté cet accident chez de nombreux nouveau-nés, en état de faiblesse congénitale, qu'il a traités avec grand succès par les injections de sérum normal de chien que notre laboratoire lui procurait ; et c'est aussi ce qui résulte, en ce qui concerne l'immunité des vieillards, de nos propres observations.

Pour expliquer la production de l'urticaire sérothérapique, il faut admettre l'existence combinée de deux facteurs : une prédisposition de l'individu, et la nature plus ou moins toxique du sérum.

En effet, nous avons vu un même sérum produire, chez des malades différents, une urticaire soit très atténuée, soit très violente ; nous avons vu aussi certains sérums produire des séries d'urticaires accentuées à répétition, et que l'on faisait cesser en changeant le liquide injecté.

Or nous savons — et de très intéressantes recherches de M. Dumarest l'ont établi — que la toxicité du sérum, qui existe toujours à quelque degré, quand on agit avec le sérum d'une espèce sur une autre espèce, est cependant variable suivant les espèces considérées ; et nous devons admettre aussi que les individus présentent, à cette action toxique, des susceptibilités différentes.

Pour le lapin, M. Dumarest a trouvé un ordre décroissant de toxicité des divers sérums, qui est le suivant :

	Quantité nécessaire pour tuer un kilo de lapin :
Sérum de bœuf	9,22 cent. c.
— chien	10,55
— chat	13,50
— âne	117,00
— cheval . . .	324,00

Nous n'avons expérimenté, pour notre part, qu'avec les sérums de chien, d'âne et de cheval, mais il nous a paru très manifeste que, chez l'homme, le sérum d'âne était beaucoup mieux supporté que le sérum de chien. Peut-être aussi était-il moins puissant dans son action modificatrice.

M. Dumarest a encore constaté que les propriétés toxiques du sérum normal vont s'atténuant constamment, plus ou moins selon les espèces et les individus, à partir du cinquième jour, jusqu'au dixième ou au vingtième, moment où elles atteignent un degré fixe, désormais immuable ; et que cette rapide disparition de la toxicité n'entraîne pas une modification du pouvoir antitoxique dans les sérums thérapeutiques, celui-ci ne diminuant que d'une façon insignifiante.

Nos propres observations nous ont également montré que, chez l'homme, la toxicité, manifestée par l'urticaire, est plus forte dans les sérums frais, que dans les sérums vieillis.

Enfin, toujours comme M. Dumarest, nous avons remarqué que la toxicité des sérums était indépendante de leur coloration et de la durée du contact avec le caillot.

Dans notre laboratoire, nous avions l'habitude de faire jeûner les animaux 24 heures avant de les saigner, et par ce procédé, nous évitions à coup sûr la lactescence du sérum, phénomène lié à la digestion, et dû à la présence de matières grasses dans le sang.

***

Parmi les accidents de la sérothérapie, nous laisserons de côté les abcès, les phlegmons même qui ont été observés au siège et à la suite des injections de sérum.

Il n'est pas contestable, en effet, que ces accidents sont imputables seulement à des fautes grossières d'asepsie, fautes dont l'opérateur est responsable, et non le sérum.

Nous négligerons aussi l'albuminurie, les néphrites, que nous n'avons jamais observées, et

qui ont été notées surtout dans la sérothérapie antidiphtérique ; car la discussion des observations produites au sujet de ces accidents a montré qu'ils étaient vraisemblablement de nature streptococcique, et que s'ils étaient plus fréquemment observés depuis la pratique de la sérothérapie, c'est que cette médication sauvait maintenant un grand nombre de malades, qui, sans son emploi, eussent succombé avant que le streptocoque ait pu manifester son action pathogénique propre, toujours tardive.

On a aussi reproché à la sérothérapie de provoquer des accidents hémorragiques : épistaxis, purpura, hémorragies utérines ; nous n'avons pas observé ces accidents ; bien au contraire, nous avons vu souvent les injections de sérum arrêter la tendance aux hémorragies.

Cependant l'action des injections de sérum sur le flux menstruel nous a paru très réelle. Sous leur influence, celui-ci est presque toujours augmenté, mais dans des limites physiologiques. Dans un cas, très curieux à cet égard, une femme de 60 ans, qui depuis 15 années n'était plus réglée, a vu ses règles réapparaître, et pendant plusieurs mois, à la suite d'une vingtaine d'injections de sérum.

Par contre différents auteurs, M. Zagari, M. Calabrese ont aussi noté, à la suite des ces injections,

une diminution du nombre des hématies et de leur richesse en hémoglobine.

Pour notre part, nous avons fréquemment observé un certain état d'anémie chez les malades soumis aux injections sérothérapiques; et dans un cas, après quatre injections seulement de 5 centimètres cubes chacune, nous avons trouvé que le nombre des globules rouges avait baissé de 3500000 à 2500000, soit une diminution de plus d'un quart.

***

On a parlé d'accidents cardiaques dans la sérothérapie.

Nous avons observé en effet — et M. Beretta les a décrits dans sa thèse, des accidents très dramatiques survenant presque immédiatement après une injection de sérum : à peine l'aiguille était-elle retirée depuis quelques secondes, que le patient était pris d'une petite toux sèche et d'un sentiment d'angoisse respiratoire progressive, avec une douleur atrocement pénible dans la région lombaire ; la défaillance survenait alors, et le malade, étendu à terre, la face violacée, faisant des efforts respiratoires impuissants, le pouls insensible, avec des battements du cœur lointains mais persistants, ayant

conservé quelque conscience, mais tout entier à son angoisse asphyxique, semblait sur le point de mourir.

Cependant la coloration violacée de la face — qui eût été pâle dans une syncope cardiaque —, était un phénomène rassurant. Il s'agissait évidemment là d'une syncope respiratoire, sans gravité sérieuse. De fait, après une ou deux minutes passées dans cet état alarmant, la respiration se rétablissait progressivement, et tous les troubles disparaissaient, ne laissant après eux qu'une sensation de courbature intense.

Plusieurs médecins ont observé cet accident, et nous-même l'avons observé trois fois, non sans une vive émotion, au moins dans le premier cas.

A quoi faut-il attribuer ces troubles asphyxiques ?

Dans les trois cas qui nous sont personnels, il nous a semblé que l'injection de sérum, bien que faite avec toutes les précautions habituelles, n'avait pas donné naissance à la boule séreuse que doit former le sérum injecté dans le tissu cellulaire. Ainsi le sérum aurait pénétré directement dans une artériole ou dans une veinule, et tous ces accidents devraient être mis, en somme, sur le compte de l'action toxique du sérum reçu directement dans le système circulatoire ; peut-être même pourraient-ils

alors être attribués à la formation de quelques poussières de coagulation, déterminant de petites embolies capillaires, comme on en observe toujours quand on injecte du sérum d'une espèce dans le sang d'un animal d'une autre espèce.

Aussi les médecins doivent-ils être mis en garde contre cette possibilité de l'injection directe du sérum dans le système vasculaire, et contre ses dangers ; et faut-il leur recommander de changer leur aiguille de place, toutes les fois que, dès le début de l'injection, ils ne verront pas apparaître la *boule séreuse* rassurante.

CONCLUSIONS

LES PREMIÈRES CONQUÊTES DE LA SÉROTHÉRAPIE

La nouvelle méthode sérothérapique est maintenant âgée de dix années ; et en parcourant les pages qui précèdent, on a pu se convaincre de son grand succès scientifique.

Issue d'expériences faites dans un laboratoire français, c'est chez nos voisins d'abord, ainsi qu'il en va toujours, qu'elle devait prendre son premier développement, pour nous revenir ensuite avec le prestige qui s'attache à tout ce qui nous vient de l'étranger, et dûment enrobée dans des considérations théoriques suffisantes pour en démarquer l'origine.

Mais déjà les théories se sont évanouies, et la méthode reste. L'antitoxie ne sera bientôt plus qu'un souvenir, et la sérothérapie gagne chaque jour du

terrain dans ses applications à la médecine pratique.

On a vu à quelle riche éclosion de recherches elle avait donné naissance. Des infections aiguës, on peut dire que toutes ont été l'objet de recherches expérimentales sérothérapiques, et que presque toutes ont été l'objet d'essais thérapeutiques sur l'homme.

L'évolution des idées sur le mécanisme des infections, le rôle attribué à l'intoxication de l'organisme par les toxines microbiennes, le rapprochement des maladies diathésiques et des maladies infectieuses par l'assimilation des intoxications d'origine parasitaire et des auto-intoxications d'origine cellulaire, toutes ces notions nouvelles ont contribué à étendre encore le domaine de la sérothérapie et à la porter sur le terrain des diathèses, des maladies du système nerveux, sur celui des auto-intoxications résultant des vices de nutrition, sur celui des intoxications banales elles-mêmes.

Et avec la sérothérapie de l'alcoolisme, dont il est maintenant question, la nouvelle méthode entre décidément dans une phase nouvelle, qui sera l'œuvre de demain.

***

Nous devons, pour clore la première période de son existence, faire le bilan de ses conquêtes, et

distinguer entre les applications qui paraissent assurées, définitives, qui déjà ont fait leurs preuves et conquis leurs lettres de naturalisation dans la pratique médicale, et celles qui, pour des causes variées, n'ont guère franchi le seuil des laboratoires, ou n'ont pas reçu des médecins un accueil décisif.

Au premier rang des sérothérapies définitivement acceptées se place la sérothérapie antidiphtérique, dont la marche a été vraiment triomphale.

La sérothérapie antipesteuse rend des services tels, qu'on doit la considérer, d'autre part, comme un très bon remède, et le seul remède actuellement possible contre ce terrible mal, qui nous menace si gravement.

La sérothérapie antivenimeuse, qui ne nous touche pas de bien près, dans nos pays, est appelée à rendre, aux Indes, par exemple, des services inappréciables et assurés.

La sérothérapie antitétanique, employée préventivement, précieuse déjà en médecine vétérinaire, pourrait, en temps de guerre, jouer un rôle de premier ordre comme conservatrice d'existences humaines.

Et la sérothérapie anticholérique n'attend que la malheureuse occurrence d'une épidémie — qui, nous l'espérons, ne se produira pas — pour montrer ce dont elle est capable.

A elles seules, ces cinq grandes conquêtes suffiraient à la gloire de la méthode.

Mais, au point de vue scientifique, les sérothérapies antistreptococcique, antipneumonique, antirabique, antityphique, anticharbonneuse, n'ont pas moins de valeur, ni moins d'intérêt.

Si leur application à la médecine humaine n'a pas eu le succès que l'on pouvait espérer, de par les résultats obtenus au laboratoire, la cause n'en est pas à l'insuffisance de ces résultats, mais bien aux conditions mêmes de la pratique médicale.

Il s'agit en effet, pour la pneumonie, pour la fièvre typhoïde, par exemple, de maladies contre lesquelles la thérapeutique classique est assez bien armée, et ne sollicite pas assez vivement le secours des laboratoires; puis il est acquis que le médecin est toujours un peu lent dans son diagnostic de la fièvre typhoïde, et qu'il l'assure seulement alors que l'heure de l'intervention sérothérapique est déjà passée.

Il faut espérer d'autre part que les sérothérapies antirabique et anticharbonneuse s'imposeront avant peu à la pratique médicale, qui serait sans excuse de n'y pas recourir; les laboratoires spéciaux ne sauraient d'ailleurs s'en désintéresser, et devraient tenir la matière thérapeutique à la disposition des praticiens, de façon courante.

Enfin, à côté de ces sérothérapies qui sont toutes, en somme, de réels succès à l'actif de la méthode, il faut placer les sérothérapies de la fièvre jaune, de la malaria, de la variole, de la fièvre récurrente, de la morve, de la fièvre typhoïde du cheval, qui ont déjà, comme point de départ, des expériences suffisantes pour donner l'espoir qu'elles seront capables, à brève échéance, d'être portées sur le terrain de la pratique, où elles auraient de nombreux bienfaits à procurer.

Il suffit de noter l'impuissance de la thérapeutique banale contre la fièvre jaune et contre la morve pour indiquer l'avenir qui attendrait une sérothérapie efficace contre ces infections.

Espérons que ce seront là les conquêtes de demain.

Nous avons, hélas ! moins de foi en la sérothérapie des infections chroniques ; et nous en avons donné les raisons, insuffisantes cependant pour décourager les chercheurs.

La tuberculose, la syphilis, ces deux lèpres des temps modernes, n'ont pas encore été entamées. Ce sont cependant les sérothérapies antituberculeuse et antisyphilitique, ainsi que le faisait remarquer M. Landouzy, qui à elles seules assureraient la santé de plus d'individus et la vigueur de plus de races que toutes les autres sérothérapies réunies.

Mais il semble aussi que ce soient elles qui, le plus longtemps, occuperont l'ardeur et l'activité inlassable des chercheurs.

La science ne fait pas de promesses, disait récemment mon ami Charles Richet ; aussi ne fait-elle jamais faillite.

La sérothérapie, en naissant, n'avait pas dit qu'elle guérirait ou préviendrait la diphtérie, la peste, le choléra, les morsures de serpents, le tétanos, pour ne parler que de ses grandes conquêtes de ses dix premières années.

Peut-être les dix premières années du siècle prochain y ajouteront-elles d'autres bienfaits encore.

LIVRE II

BIBLIOGRAPHIE

STAPHYLOCOCCIE

HÉRICOURT et CH. RICHET : Sur un microbe pyogène et septique et sur la vaccination contre ses effets. (*C. R. Ac. des Sc. de Paris*, 1888, p. 107 et p. 748.)

HÉRICOURT et CH. RICHET : De la transfusion péritonéale du sang de chien et de l'immunité qu'elle confère. (*C. R. Ac. des Sc.*, 5 novembre 1888.)

VIQUERAT : Sérothérapie dans la staphylococcose. (*Zeitschr. f. Hygiene*, t. XVIII, fasc. 3, 1895.)

CAPMAN : Immunisation et sérothérapie staphylococcique. (*Bull. méd.*, 26 août 1896.) (*Ac. des Sc.*, 5 oct. 1896.)

PETERSEN : Immunisation et sérothérapie dans la staphylomycose. (*Beiträge z. Klin. Chir.*, XIX, 2. Analyse in *Sem. méd.*, 12 janvier 1898, p. 15.)

TUBERCULOSE

HÉRICOURT et CH. RICHET : Influence de la transfusion péritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. (*Soc. de Biol.*, 23 février et 2 mars 1889, 31 mai et 13 juin 1890.)

HÉRICOURT et CH. RICHET : De l'immunité contre la tuberculose par les transfusions de sang de chien tuberculisé. (*Soc. de Biol.*, 17 novembre 1890.)

BERTIN et PICQ : Sur l'influence de la transfusion de sang de chèvre sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. *Acad. de méd.*, 15 septembre 1890 et *Soc. de Biol.*, 20 décembre 1890.)

BERNHEIM : Transfusion du sang de chèvre dans le traitement de la tuberculose humaine. (*2e Congrès pour l'étude de la Tuberculose*, séance du 28 juillet 1891).

HÉRICOURT et CH. RICHET : Sur la valeur curative du sang des chiens vaccinés contre la tuberculose

humaine. (*C. R. Ac. des Sc. de Paris*, séance du 14 novembre 1892.)

Mussini : La cura della tuberculosi pulmonare colle inezioni di siero di sangue di cane. Ricerche cliniche. (*Riforma medica*, 21 janvier 1892.)

Héricourt : Le sérum de chien dans le traitement de la tuberculose. (*Arch. gén. de méd.*, avril 1892.)

Semmola (Mariano) : Du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'action combinée de l'iodoforme et des injections hypodermiques de sérum sanguin du chien. (*Il Progreso medico*, 20 février 1892.)

Héricourt et Ch. Richet : Deux expériences sur la tuberculose expérimentale chez le chien. (*Soc. de Biol.*, séance du 15 avril 1893.)

Babès : Traitement de la tuberculose par le sérum de chiens immunisés contre la tuberculose. (*3e Congrès pour l'étude de la Tuberculose*, 27 juillet 1893.)

Héricourt et Ch. Richet : Expériences sur la sérothérapie dans la tuberculose. (*Soc. de Biol.*, 12 janvier 1895.)

Bloch (Maurice) : De la transfusion hypodermique par le sang ou le sérum des congénères chez les

tuberculeux. (*La clinique française*, 10 mars 1895.)

PAQUIN : Sérum antituberculeux. (*Saint-Louis medical and surgical Journal*, mars 1895, p. 137.)

REDON et CHENOT : Sérothérapie dans la tuberculose. (*Soc. de Biol.*, séance du 29 juin 1895.)

PAQUIN : The treatment of Tuberculosis by injection of immunised Blood-Serum. (*Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 1er juin et 19 octobre 1895.)

MARAGLIANO : Sur la sérothérapie spécifique dans la tuberculose pulmonaire. (*Congrès franç. de méd. int.* et *Semaine médicale*, 14 août 1895).

MARAGLIANO : Sérothérapie de la tuberculose. (*Congrès de Rome*, 22 octobre 1895. — *Semaine médicale*, 30 octobre 1895, p. 465.)

BLOCH : Sur un nouveau procédé d'hématothérapie dans la tuberculose non héréditaire. (*Académie de médecine*, 29 octobre 1895.)

PAQUIN : Serotherapy in the treatment of tuberculosis. (*Journ. of the Am. Ass.*, 18 avril 1896. — 18 juillet 1896.)

MARAGLIANO : 400 cas traités par le sérum tuberculeux. (*Rev. clin. e terap.*, avril 1896.)

RENZI : De la sérothérapie antituberculeuse. (*Rev. clin. e. terap.*, avril 1896.)

NIEMANN : Sur l'immunité vis-à-vis de la tuberculose et sur la substance antituberculeuse. (*Centralb. f. Bakt.*, XIX, n°s 6 et 7, 1896.)

MAFFUCCI et di VESTEO : Recherches expérimentales sur la sérothérapie dans l'infection tuberculeuse. (*Centralb. f. Bakt.*, XIX, n°s 6 et 7, 1896.)

AUCLAIR : Essai de sérothérapie expérimentale antituberculeuse à l'aide du sang de poules traitées. (*Arch. de méd. exp.*, VIII, 1896.)

CAVEL : Expériences infructueuses sur le sérum antituberculeux de Viquerat. (*Corresp. Blatt. f. Schweiz. Aerzte*, p. 150, 1er mars 1896.)

DE LA JARRIGE : Tuberculose pulmonaire traitée par la sérothérapie. (*Soc. de Biol.*, 27 juin 1896.)

MARAGLIANO : Le sérum antituberculeux et son antitoxine. (*Revue de la Tuberculose*, juillet 1896, p. 131.)

TOURKINE : La sérothérapie de la tuberculose. (*Wratsch*, n° 30, 1896. Analyse in *Revue de thérapeutique*, 15 septembre 1896, et in *Médecine moderne*, 3 octobre 1896, p. 634.)

MARAGLIANO : Le sérum antituberculeux. (*Presse médicale*, 10 juin 1896, pages 723-724.)

Auclair : Le sérum antituberculeux. (*Arch. de méd. expér.*, juillet 1896, p. 445.)

Dillin : Le sérum antituberculeux. (*Med. Stand.*, Chicago, juillet 1896, p. 224.)

Paquin : Le sérum antituberculeux. (*Journ. am. med. Assoc.*, 15 août 1896, p. 552.)

Silvestrius : Le sérum antituberculeux. (*Wien. Klin. Rundschau*, 9 août 1896, p. 552.)

Terrile : Le sérum antituberculeux. (*Cronaca della Clin. méd. Genova*, n° 14 ; *Riforma med.*, 6 août 1896, p. 382.)

Weaver : Le sérum antituberculeux. (*Journal am. med. Ass.*, 5 septembre 1896, p. 542.)

Régnier : Essai de sérothérapie de la tuberculose pulmonaire (Méthode de Maragliano). (*Progrès méd.*, 8 février 1896.)

Blaise : Cas de tuberculose pulmonaire. La sérothérapie antituberculeuse. (*Gaz. hebd.*, 19 janvier 1896.)

Maragliano : La sérothérapie dans la tuberculose. (*Riforma med.*, 23 janvier 1896.)

Maragliano : Les accidents cutanés que peut déterminer la sérothérapie de la tuberculose. (*ibid.* 13 décembre 1896.)

PAQUIN : Critiques de la sérothérapie. Les résultats dans la tuberculose. (*New-York Med. Journ.*, 6 juin 1896.)

BOINET : Traitement de la tuberculose humaine par le sérum de chèvre inoculée avec la tuberculose. (*Marseille médical*, 15 juin 1896.)

TOMMASOLI : La sérothérapie antituberculeuse de Maragliano, appliquée en dermatologie. (*Giorn. ital. mal. ven.*, XXXI, p. 618.)

CATTANEO : Sérothérapie de la tuberculose. (*Gaz. degli Ospedali*, 14 mars 1896.)

PAQUIN : Specific medication in Tuberculosis of Man and Beast. (*J. Amer. med. Assoc.*, 30 janvier 1897.)

NIEMANN : Ueber tuberculoseheilserum. (*Münch. med. Woch.*, p. 50, 19 janvier 1897.)

RAIMONDI et MASUCCI : Sur l'efficacité du sérum de Maragliano. (*Riforma medica*, 5 mai 1897.)

FASANO : Relazione sul siero Maragliano nella cura della tuberculosi pulmonare ; osservazioni cliniche esequite nell'Ospedale di S. M. della Pace. (*Arch. internat. di medicina e chir.*, t. XII, fasc. VII.)

LANDOUZY : Des sérums et des toxines dans le traitement de la tuberculose (*4e Congrès pour l'étude*

de la Tuberculose, Paris, 29 juillet 1898; *Semaine médicale*, 10 août 1898, p. 340.)

Zanoni (G.) : Essais de sérothérapie antituberculeuse. (*Un vol. in-8°*, 168 pages ; Genève, 1898.)

SYPHILIS

Feulard : Sur la valeur thérapeutique du sang de chien. (*Bull. de la Soc. franç. de dermat. et de syphiligraphie*, juillet 1891.)

Pellizzari : Tentatives d'atténuation de la syphilis par injections de sérum provenant du sang des syphilitiques. (*Giorn. ital. di mal. della pelle e vener.*, 20 novembre 1892.)

Tommasoli : Traitement de la syphilis par injection de sérum de sang de mouton et de bœuf. (*Gaz. dei Ospedali*, 5 mars et 2 août 1892.)

Albertoni : (Voir Tétanos.)

Kollmann : Blutseruminjectionen gegen Syphilis. (*Deutsch. med. Woch.* n° 36, 1892.)

Mazza : Sérothérapie dans la syphilis. (*Giorn. ital. dell. malat. della pelle e ven.*, juin 1893, p. 158.)

Kollmann : Laum Bluttransfusion bei Syphilis. (*Centr. f. Bakt.* 1894, t. XIX, p. 208.)

Pellizzari : Tentative d'atténuation de la syphilis par les injections de sérum provenant des individus atteints de syphilis tardives. (*Gaz. heb. de méd. et de chir.*, 12 mai 1894, p. 223.)

Bonaduce : Sérothérapie antisyphilitique avec les sérums de nouveau-nés syphilitiques héréditaires. (*Monatsch. f. prakt. Dermat.*, août 1893.)

Héricourt et Ch. Richet : Sérothérapie dans la syphilis. (*Soc. de Biol.*, 12 janvier 1895).

Triboulet : Observations de sérothérapie dans la syphilis. (*ibid.*)

Héricourt : Premiers résultats du traitement sérothérapique de la syphilis dans un cas de tabès au début chez une ancienne syphilitique. (*ibid.*)

Blum et Mouchet : Gommes syphilitiques, ulcérées traitées par la sérothérapie. (*ibid.*, séance du 6 avril 1895.)

Mulé : La sérothérapie dans la syphilis. (*Thèses de Paris*, 1896.)

Istomanov : Traitement de la syphilis par les injections du sérum d'agneau. (*Ann. dermat.*, janvier 1895, p. 68 et *Wratsch.*, 24 nov. 1896.)

Gilbert et Fournier : Essais de sérothérapie dans la syphilis. (*Sem. méd.*, 1895, 28 avril, p. 187).

VIEVCOROVSKY : Du traitement de la syphilis à la période secondaire par des injections de sérum sanguin provenant de syphilitiques tertiaires. (Analyse in *Semaine medicale*, 18 sept. 1895.)

COTTERELL (Edw.) : Traitement de la syphilis par les injections d'antitoxine syphilitique. (*Méd. mod.*, 12 octobre 1895, p. 623.)

NEUMANN : Sérothérapie de la syphilis. (Séances du 15 janvier du *Club médical de Vienne*. Analyse in *Semaine médicale* du 23 janvier 1896, p. 39.)

BARLING (H. S.) : The Serum treatment of Syphilis. (*Brit. med. Journ.*, 1896, p. 334.)

ROCHON : Indications de la sérothérapie dans la syphilis. (*Med. mod.*, 29 août 1896.)

BOECK : Traitement de la syphilis par du sérum provenant de syphilis tertiaire. (*Med. mod.*, 29 août 1896.)

LAMBERT : Etude critique de la sérothérapie dans la syphilis. (*Thèses de Paris*, 1897.)

TARNOWSKI et JAKOVLEFF : Traitement de la syphilis par le sérum des animaux mercurialisés (*Congr. de Moscou*, 1897. *Analyse in Rev. de thérap.*, 1er janvier 1898, p. 28.)

BARBIANI : Sérothérapie de la syphilis. (*Bull. delle*

sc. med. di Bologna, cité par la *Médecine moderne*, 23 novembre 1898.)

Jullien : Quelques essais d'hémothérapie et de sérothérapie dans la syphilis. (*Médecine moderne*, 12 mars 1898.)

TÉTANOS

Tizzoni et Cattani : Ueber die Art einem Thiere die Immunität gegen Tetanus zu ubertragen. (*Centr. f. Bakt.*, 16 février 1891.)

Id. : *Ulteriori ricerche sull' antitossina del tetano.* (*Riforma med.*, 5 juin 1891, t. II, p. 604.)

Vaillard : Sur la propriété du sérum des animaux rendus réfractaires au tétanos. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 1891, p. 462.)

Id. : Sur quelques points concernant l'immunité contre le tétanos. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 avril 1892.)

Behring et Frank : Ueber einige bigenschaften des Tetanusheilserums. (*Deutsch. med. Woch.*, 1892, n° 16, p. 348.)

Behring : Die Blutserumtherapie bei Difterie und Tetanos. (*Zeitschr. f. Hyg.* 1892, p. 1-10.)

TIZZONI et CATTANI : Alcune questione relative all' immunita nel tetano. (*Riforma medica,* 23 août 1892, p. 495 et 505.)

BEHRING : Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren beim Tetanus. (*Zeits. f. Hyg.*, 1892, p. 45-58.)

SCHÜTZ : Immunisirung von Pferden und Schofen gegen Tetanus. (*ibid.*, p. 58-82.)

KITASATO : Heilversuche an Tetanuskranken. (*ibid.*, p. 256-261.)

FRENKEL et SOBERNHEIM : Uber das Zustandenkommen der künstlichen Immunität. (*Hyg. Rundsch.*, 1894, nos 3 et 4.)

SCHWARTZ : Un cas de guérison du tétanos par le sérum antitoxique. (*Centralb. f. Bakt.*, 22 décembre 1891.)

TIZZONI et CATTANI : Uber die erbliche Ueberlieferung der Immunität gegen Tetanos. (*Deutsch. med. Woch.*, 1892, n° 18, p. 394.)

PACINI : Troisième cas de guérison du tétanos par l'antitoxine. (*Riforma medica,* 7 janvier 1892.)

GALTAI : Undecimo caso di tetano, etc. (*Riforma medica,* 1893, t. IV, p. 25.)

ARONSON : Die Grundlagen und Aussichten der

Blutserumtherapie. (*Berl. Klin.*, 1893, fasc. 43, pp. 1-42.)

Moritz : Ueber einem mit heilserum behandelten Fall beim Menschen. (*Münch. med. Woch.*, 1893, t. XL, pp. 561-564.)

Wladimiroff : Antitoxinerzeugende Wirkung des Tetanusgiftes. (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1893, t. XV, pp. 405-422.)

Brieger et Ehrlich : Ueber die ueberträgung der Immunität durch Milch. (*Deuts. med. Woch.*, n° 18, p. 393, 1892.)

Albertoni : Rapport sur le traitement sérothérapique du tétanos et de la syphilis par le procédé Cattani et Tizzoni. (*Gaz. degli Osped.*, 28 mai 1892.) Rapport lu à la Société méd. chir. de Bologne et discussion à ce sujet. Voir aussi *Médecine moderne*, 3 nov. 1892, p. 69.)

Cattani : L'ematoterapia nella cura del tetano. (*Gaz. degli Osped.*, 25 juin 1892.)

Tizzoni, Cattani, Taruffi et Finotti : Cas de tétanos guéri par l'antitoxine. (*Riforma medica*, 2 avril et 1er juillet 1892.)

Kitasato : Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. (*Arch. f. Hyg.*, t. X, pp. 267-305.)

Kallmeyer : Toxines du sang dans le tétanos. (*Deuts. med. Woch.*, 1892, n° 4, p. 71.)

Barth : Tétanos grave traité avec succès par les injections d'antitoxine. (*Soc. méd. des Hôp.*, 3 mars 1893. *Semaine méd.*, 1893, p. 105.)

Moritz, Ranke et Ziemssen : Trois cas de tétanos chez l'homme, traités avec succès par le sérum spécifique. (*Soc. de méd. de Munich*, 7 juin 1893. Anal. in *Mercredi médical*, 30 août 1893, p. 428.)

Vaillard : Note sur le traitement du tétanos. (*Arch. de méd. milit.*, avril 1893.)

Montaya : Des antitoxines et principalement de l'antitoxine tétanique. (*Thèses de Montpellier*, 1893.)

Wernicke : Sérothérapie dans le tétanos. (*Deutsch. milit. Zeit.*, 1893.)

Barth et Mayet : Sur un cas de tétanos grave traité par les injections d'antitoxine. (*Soc. méd. des Hôpitaux*, 3 mars 1893.)

Magagni : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Riforma medica*, 3 février 1893.)

Cailleret : Des injections de sérum antitoxique dans le traitement du tétanos. (*Thèses de Paris*, 22 juillet 1892.)

Galmard : Contribution à l'étude du traitement du

tétanos traumatique particulièrement par la méthode de Tizzoni. (*Thèses de Paris*, 1892.)

Ricklin : Traitement du tétanos par les injections de sérum antitoxique. (*Rev. internat. de thérap. et de pharmac.*, 26 août 1893.)

Chouppe : La sérothérapie et le traitement du tétanos. (*Bull. méd.*, 26 mars 1893.)

Eloy : La sérothérapie du tétanos. (*Rev. gén. de Clin.*, 22, p. 310, 1893.)

Brieger et Ehrlich : Beiträge zur kenntniss der Milch der immunisirte Thiere. (*Zeitschr. f. Hyg.*, XIII, 1893.)

Clarke : Traumatic tetanus treated by injection of tetanus antitoxina. (*The Lancet*, p. 206, 27 janvier 1894.)

Courmont et Doyon : Production du tétanos chez la poule et création artificielle de l'immunité chez cet animal. (*Soc. de Biol.*, 22 octobre 1893.)

Tizzoni et Cattani : Weitere experimentelle Untersuchungen über die Immunität gegen Tetanus. (*Berl. klin. Woch.*, n°s 49 à 52, décembre 1893, page 1115.)

Buchner : Bericht die Wirkung des Behring'schen

Heilserums auf Giftzerstörung. (*Berl. klin. Woch.*, n° 4, p. 73, 22 janvier 1894.)

Buschke : Immunisirung eine Menschen gegen Tetanus. (*Deutsch. med. Woch.*, 1893, n° 50, p. 1329.)

Casali et Tizzoni : Cas de tétanos traités et guéris par l'antitoxine. (*Riforma medica*, 1er juin et 15 juillet 1892.)

Rénon : Deux cas de tétanos traités par les injections de sang antitoxique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 avril 1892, p. 233.)

Baginski et Behring : Traitement du tétanos par le sérum d'animaux réfractaires. (*Union médicale*, n° 24, 25 février 1893.)

Roux et Vaillard : Prévention et traitement du tétanos par le sérum antitoxique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 2, p. 65, 25 février 1893.)

Gagliardi : Primo caso di tetano curato con l'antitossina. (*Centr. f. Bakt.*, 1892, t. XII, p. 115.)

Lesi : Zweiter Fall von Tetanus geheilt durch das Blutserum. (*Centralb. f. Bakt.*, 1893, t. XIV, p. 393.)

Behring et Knorr : Immunisirungswerth und Heilwerth des Tetanusheilserums bei weissen Mäusen. (*Hyg. Rundschau*, 15 juillet 1893, p. 639.)

Kartulis : Untersuchungen über das Verhalten des Tetanusgiftes im Kœrper. (*Thèses de Berlin*, 1892.)

Parker : Sur un cas de tétanos traité par l'antitoxine. (*Liverpool med. Institution*, 15 novembre 1894.)

Schwarz : Sur un cas de tétanos traité par l'antitoxine. (*Wiener med. Woch.*, 1er décembre 1894.)

Percy Dean : Tétanos guéri par l'injection d'antitoxine. (*British. med. Journ.*, 15 septembre 1894.)

Tavel : Beitrag zur Serumtherapie des Tetanus. (*Corresp. Blätt. f. schweiz. Aerzte*, nº p. 106, 15 février 1894.)

Huebner : Das Tizzonische Tetanusantitoxine. (*Deutsch. med. Woch.* nº 33, 1894.)

Tizzoni et Cattani : Erwiderung auf die Arbeit von Hr. Hubner. (*Ibid.*, nº 40.)

Vaillard : Sur l'emploi du sérum des animaux immunisés contre le tétanos. (*Acad. des Sciences*, 27 mai 1895.)

Hewlett : Antitoxine tétanique, mode de préparation, propriétés. (*Brit. med. Journ.*, 2 mars 1895.)

Marriott : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Ibid.*, 19 janvier 1895.)

Firth : Tétanos des nouveau-nés traités par l'antitoxine. (*Ibid.*, 19 janvier 1895.)

Fenwick et Wiliamson : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Ibid.*, 23 janvier 1895.)

Gornall : Tétanos traumatique traité par l'antitoxine. (*Ibid.*, 27 avril 1895.)

Giusti et Bonaciuti : Tétanos traumatiques guéris par injection de sérum sanguin d'animaux rendus réfractaires à cette maladie. (*Berl. klin. Woch.*, 3 septembre 1894.)

Caretti : Tétanos céphalique guéri par l'antitoxine. (*Riforma medica*, 17 janvier 1895.)

Thompson : Un cas de tétanos traité avec succès par les inoculations. (*Med. Record*, 5 janvier 1895.)

Hewlett : Traitement du tétanos par l'antitoxine. (*Practitioner*, avril 1895.)

Turner et Cheatle : Tétanos traumatique traité par le sérum. (*Lancet*, 7 déc. 1895.)

Farrant : Tétanos traité par le sérum ; mort au 15e jour après la disparition des symptômes. (*Ibid.*, 7 déc. 1895.)

Courmont et Doyon : Quelques considérations théoriques sur la sérothérapie du tétanos. (*Arch. de Physiol.*, VIII, n° 1895.)

VAGEDES : Elimination de l'antitoxine chez un homme tétanique traité par le sérum. (*Zeitschr. f. Hyg.*, XX, 1895.)

FOGES : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Wiener med. Woch.*, 8 juin 1895.)

NOCARD : Sur la sérothérapie du tétanos. Essai de traitement préventif. (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 22 octobre 1895.)

MARSON : A case of tetanos treated with tetanos antitoxine. (*Lancet*, 10 août 1895.)

TIRARD :Tétanos traumatique guéri par l'antitoxine. (*Lancet*, 2 nov. 1895.)

BABÈS : Recherches sur le tétanos. (*Annales de l'Institut pathologique et bactériol. de Bucarest*, V, p. 343, 1895.)

FARLAND : Nouvelle méthode de préparation de l'antitoxine tétanique. (*Centr. f. Bakt.*, XIX, p. 550, 1896.)

TRACEY : Tétanos chronique guéri par l'antitoxine. (*Lancet*, 1er février 1896).

NACARTNEY : 2 cas de tétanos traité par l'antitoxine. (*Lancet*, 18 juin 1896.)

BAKER : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Brit. med. Journ.*, 25 janvier 1896.)

Steer : Id. (*Ibid.*, 15 février 1896.)

Trevelyan : Un cas de tétanos céphalique traité par l'antitoxine. (*Ibid.*, 8 février 1896.)

Vagedes : Ueber Antitoxinausscheidung bei einem mit Tetanusnerven behandelten Menschen. (*Zeit. f. Hyg.*, XX, 1896.)

Withington : A case of Tetanus following abortion treated by antitoxine.

Walko : Uber einer mit Tizzoni Antitoxin behandelten Fall von Tetanus puerperalis. (*Deut. med. Woch.*, n° 36, p. 591, 1895.)

Broca : Tétanos chronique, injection de sérum antitétanique. (*Bull. Soc. de chir.*, XXII, p. 454, 1896.)

Bazy : De la sérothérapie dans le tétanos. (*Ibid.*, XXII, p. 186, 1896.)

Lardy : Sérothérapie du tétanos. (*Rev. de Chir.*, mai 1896.)

Boudaut : Le tétanos et la sérumthérapie. (*Thèses de Paris*, 1896.)

Turner : Traitement préventif du tétanos des nouveau-nés. (*Brit. med. Journ.*, 24 oct. 1896.)

Hustin : Un cas de tétanos rapidement guéri par le sérum antitétanique.) *Boston med. Journ.*, 17 sept. 1896.)

WILLEMER : Un cas de tétanos guéri par l'antitoxine de Behring. (*Deut. med. Woch.*, 12 nov. 1896.)

GREENWOOD : Tétanos traumatique traité par l'antitoxine. (*Lancet*, 10 oct. 1896.)

RIDGE : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Brit. med. Journ.*, 12 sept. 1896.)

FENWICK : Id. (*Ibid.*)

RANFAGNI : Un cas de tétanos guéri par l'antitoxine de Tizzoni. (*Riforma medica*, 21 sept. 1896.)

BAKER : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Brit. med. Journ.*, 28 nov. 1896.)

CASALI et TOME : Cas de tétanos guéri par l'antitoxine de Tizzoni. (*Riforma medica*, 28 nov. 1896.)

BIENWALD : Tétanos guéri par la nouvelle antitoxine de Behring. (*Deut. med. Woch.*, 3 décembre 1896.)

DEWAR : Sérothérapie du tétanos, un cas clinique. (*Journ. Amer. med. Ass.*, 26 décembre 1896.)

ARCHINARD : Le sérum antitétanique. (*New-Orléans med. Journ.*, janvier 1897.)

TROPP : Un cas de tétanos céphalique guéri par l'antitoxine de Tizzoni. (*Centr. f. Chir.*, 30 janvier 1897.)

Turner : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Lancet*, 6 février 1897.)

Jacob : Un cas de tétanos guéri par l'antitoxine. (*Deut. med. Woch.*, 4 février 1897)

.Efling : Tétanos traumatique guéri par l'antitoxine. (*Ibid.*, 1er avril 1897.)

Proudfoot : Tétanos traité par l'antitoxine. (*Brit. med. Jour.*, 6 février 1897.)

Knorr : Recherches expérimentales sur les limites de curabilité du tétanos par le sérum antitétanique. (*Hyg. Rundsch.*, VI, p. 1218, 1897.)

Causland : Le sérum antitétanique contre le tétanos. (*Brit. med. Journ.*, 21 août 1897.)

Goldsmith : Tétanos traumatique traité avec succès par le sérum et la morphine. (*Ibid.*, 21 août 1897.)

Chalmers : Tétanos traumatique traité avec succès par l'antitoxine. (*Lancet*, 5 juin 1897.)

Rotter : Ein mit Tetanus-Heilserum behandelter Fall von Wundstarkrampf nebst kritischen Bemerkungen uber die Blutserumtherapie. (*Deut. med. Woch.*, 16 février 1893, p. 152.)

Nocard : Emploi préventif du sérum antitétanique. (*Com. à l'Acad. de méd.*, 20 et 27 juillet 1897.)

Bargellesi : Deux cas de tétanos guéris par l'antitoxine. (*Gaz. d'Osp.*, 18 avril 1897.)

Carandoli : Tétanos traumatique guéri par l'antitoxine. (*Ibid.*, 20 juin 1897.)

Cokenower : Un cas de tétanos traité par le sérum antitétanique. (*J. Am. med. Ass.*, 27 mars 1897.)

Steiner : Tétanos rhumatismal traité par l'antitoxine. (*Wien. klin. Woch.*, 9 sept. 1897.)

Tizzoni : L'antitoxine tétanique préventive. (*Gaz. dei Osp.*, 26 sept. 1897.)

Donitz : Ueber das Antitoxin des Tetanus. (*Deuts. med. Woch.*, n° 27, p. 428, 1er juillet 1897.)

Kœhler : Résultats de la sérothérapie antitétanique. (*Münch. med. Woch.*, nos 45 et 46, 1898.)

Roux et Borrel : Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. (*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1898.)

Mixter : A case of Tetanus treated with large doses of the antitetanic Serum. Recovery. (*Boston med. Surg. Journal*, 6 octobre 1898, T. II, p. 344).

Routier : Traitement du tétanos par les injections intra-cérébrales de sérum antitétanique. (*Société de Chirurgie*, 30 novembre 1898.)

DIPHTÉRIE

BEHRING et KITASATO : Ueber das zustandekommen der Diphterie-immunität und des Tetanusimmunität. (*Deut. med. Woch.*, n° 49, p. 1113, 1890.)

HENOCH : Traitement de la diphtérie par des injections de sérum sanguin de moutons rendus réfractaires. (*Soc. de méd. de Berlin*, 21 décembre 1892.)

KONDREVETZKY : Recherches expérimentales sur l'immunisation contre la diphthérie. (*Arch. de méd. expér.*, 1893, t. V. p. 620.)

ARONSON (H.) : Méthode pour rendre les cobayes réfractaires à la diphtérie. (*Soc. de méd. de Berlin*, 21 décembre 1822, in *Berl. klin. Woch.*, 23 janvier 1893, p. 100-101.)

KLEMENSIEWICZ et ESCHERICH : Ueber einen Schützkœrper in Blute der von Diphterie geheilten Menschen. (*Centr. f. Bakt.*, 17 février 1893, p. 158.)

BAGINSKY : Tetanussymptome bei Diphterie. (*Berl. klin. Woch.*, 27 février 1893, p. 206.)

BEHRING et WERNICKE : Immunisirung von ver-

schusthieren bei Diphterie. (*Zeits. f. Hyg.*, 1892, t. XII, p. 10-115.)

ZIMMER : Zustandekommen der Diphterie-immunität bei Thieren. (*Wien. med. Woch.*, 1892, n° 16.)

BEHRING et BOER : Behandlung Diphteriekranken Menschen mit Diphterieheilserums. (*Deuts. med. Woch.*, 1893, n°s 17, 18 et 23.)

KOSSEL : Behandlung Diphteriekranken Kinder mit Diphterieheilserums. (*Ibid.*, n° 17.)

ARONSON (H.) : Recherches expérimentales sur la diphtérie et sur la substance immunisante du sérum. (*Soc. de méd. de Berlin,* 31 mai 1893. — Anal. in *Semaine médicale,* du 7 juin 1893, p. 284. *Klin. Woch.*, 10 juin 1893.)

KOSSEL : Traitement de la diphtérie humaine par le sérum antitoxique. (*Zeits. f. Hyg.*, XVI, 3.)

ROUX : Les sérums antitoxiques. Traitement de la diphtérie par le sérum immunisant. (*Cong. d'Hyg. et de Démog.*, tenu à Budapest du 3 au 5 sept. 1894. In *Semaine méd.* du 8 septembre.)

WERNICKE : Contribution expérimentale à la connaissance du bacille de Loeffler et à la sérothérapie. (*Arch. f. Hyg.*, XVIII, 1893.)

Eastes : Diphtérie guérie par l'antitoxine. (*Brit. med. Journ.*, 21 juillet 1894.)

Zapper : Sur l'action thérapeutique de l'antidiphtérine de Klebs. (*Wiener med. Woch.*, 24 mars 1894.)

Dœrfler : Ein weiterer mit Behring's Heilserums. (*Münch. med. Woch.*, n° 15, p. 282, 1894.)

Kossel et Wassermann : Uber Gewinung und Verdanung des Diphterieheilserums. (*Deut. med. Woch.*, n° 16, 1894.)

Klebs : Ein Beitrag zu antidiphterinbehandlung. (*Ibid.*, n° 18, 1894.)

Ehrlich : Zur Diphterieimmunisirung und Heilungsfrage. (*Ibid.*, n° 20, 1894.)

Ritter : Die Behandlung der Diphterie. (*Therap. Monatsch.*, n° 7, juillet 1894.)

Körte : Uber die Blutserumtherapie in Diphterie. (*Deut. med. Woch.*, n° 48, 1894.)

Börger : Résultats de la sérothérapie antidiphtérique à la clinique de Greifswald. (*Deut. med. Woch.*, n° 48, 1894.)

Hilbert : Résultats de la sérothérapie antidiphtérique, (*Ibid.*, n° 48.)

Ludblinski : Ueber eine Nachwirkung des Antitoxine Behandlung der Diphterie. (*Ibid.*, n° 45.)

BUCHNER, RANK et SEITZ : Die Serumbehandlung der Diphterie. (*Münch. med. Woch.*, n° 45, p. 881, 1894.)

EMMERICH : Bemerkungen über Heilserum Behandlung. (*Ibid.*)

OPPENHEIMER : Ein Fall von septischen Diphterie mit Behring's Antitoxin behandelt. (*Ibid.*, n° 43, p. 851, 1894.)

HEUBNER : Praktische Wucke zur Behandlung. (*Deut. med. Woch.*, n° 36, 1894.)

BEHRING : Weitere Bemerkungen. (Nouvelles observations sur le traitement de la diphtérie.) (*Deut. med. Woch.*, n° 32, 1894.)

ROUX et MARTIN : Contribution à l'étude de la diphtérie. (Sérumthérapie.) (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 25 sept. 1894.)

ROUX, MARTIN et CHAILLOU : Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. (*Ibid.*)

HEUBNER : Serum bei der Diphterie. (*Jahrb. f. Kinderk.*, XXXVIII, 2 et 3, p. 221.)

ARONSON : Weitere Untersuchungen über Diphterie und das Diphteri-Antitoxin. (*Berl. klin. Woch.*, 9 et 30 avril et 7 mai 1894.)

Katz : Zur Antitoxin behandlung der Diphterie. (*Ibid.*, 16 juillet 1894.)

Smirmow : Ueber die Behandlung der Diphterie mit Antitoxinen die ohne Wermittelung des thierischen Organismus darstellbar. (*Ibid.*, 3 sept. 1894.)

Behring : Die Blutserotherapie zur Diphterie behandlung des menschen (*Ibid.*, 3 sept. 1894.)

Still : Diphteria treated by antitoxine (*Brit. med. Journ.*, p. 180, 28 juillet 1894.)

Still : The antitoxin treatement of Diphteria. (*Ibid.*, p. 542, 8 septembre 1894.)

Gabritschewsky : Du rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique. (*Annales de l'Inst. Past.*, 1894.)

Kuprianow : Recherches expérimentales sur l'immunisation contre la diphtérie. (*Centr. f. Bakt.*, p. 415, 18 septembre 1894.)

Behring : Zur Diphterieimmunisirung'sfrage. (*Deut. med. Woch.*, n° 46, 1894.)

Abel : Du pouvoir immunisant du sérum du sang des convalescents de diphtérie et des individus sains. (*Deuts. med. Woch.*, n° 48, 1894.)

WLAVEFF : Expériences avec le sérum de cheval simple et antidiphtérique. (*Wratch*, 20 avril 1895.)

MYA : Action physiologique du sérum diphtérique. (*Lo Sperimentale*, 11 avril 1895.)

MONGOUR : Des modifications urinaires consécutives aux injections de sérum antidiphtérique. (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 12 mai 1895.)

BERTIN : Traitement de la diphtérie par le sérum de cheval non immunisé. (*Gaz. méd. de Nantes*, n° 4, 1895.)

SEVESTRE : Note sur quelques injections de sérum de cheval non immunisé. (*Soc. méd. des Hôp.*, 29 mai 1895.)

VARIOT : Réflexions sur la pathogénie des érythèmes consécutifs aux injections de sérum antidiphtérique. (*Journ. de clin. int.*, 7 mai 1898.)

BEHRING : Leistungen der Serumtherapie. (*Deut. med. Woch.*, n° 38, p. 823, 1895.)

DZIEZGOWSKI : Sur les causes de l'opalescence du sérum antidiphtérique. (*Wratch.* n° 51, 1895.)

HUTINEL : Accidents de la sérothérapie antidiphtérique. (*Soc. méd. des Hôp.*, 7 février 1896.)

VARIOT : Quelques réflexions sur les indications des

injections de sérum antidiphtérique et sur les accidents qui suivent ces injections. (*Ibid.*, 7 février 1896.)

SEVESTRE et MÉRY : Des accidents causés par le streptocoque à la suite des injections de sérum de Roux. (*Soc. méd. des Hôp.*, 31 janvier 1896.)

LEGENDRE : A propos du syndrome post-sérothérapique. (*Soc. méd. des Hôp.*, 31 janvier 1896.)

ORLOWSKI : Ueber die antitoxischen Eigenschaften... Des propriétés antitoxiques que possède le sérum des enfants. (*Deut. med. Woch.*, n° 25, p. 400, 1895.)

NICOLAS : Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique. (*Thèses de Lyon*, 1895.)

ARZAMASKOFF : Propriétés bactéricides du sérum de cheval normal ou immunisé contre la diphtérie. (*Thèses de St-Pétersbourg*, 1896.)

FERRI : Du pouvoir immunisant du sérum de cheval normal. (*Congr. fr. de méd. — Bull. méd.*, 9 août 1896.)

ARLOING : Toxicité comparée du sérum normal et antidiphtérique. (*Lyon méd.*, 4 avril 1897.)

NICOLAS et COURMONT : De la leucocytose dans l'in-

toxication et l'immunisation expérimentales par la toxine diphtérique. (*Soc. de biol.*, 29 mai 1897, *Arch. de méd. expér.*, IX, 737, 1897.)

FILÉ : La leucocytose dans l'infection diphtérique et de la sérothérapie. (*Lo Sperimentale*, L, p. 284, 1897.)

SALOMONSEN et MADSEN : Recherches sur la marche de l'immunisation active contre la diphtérie. (*Ann. de l'Inst. Past.*, avril 1897.)

BAGINSKY : Der neueste Angriff gegen die Heilserumtherapie der Diphterie. (*Berl. klin. Woch.*, 4 juillet 1898.)

CHARBON

OGATA et JASUHARA : Ueber der Einfluss einiger Thierblutarten auf Milzbrandbacillen. (*Centr. f. Bakt.*, 8 janvier 1891.)

BERGONINI : Sur l'action préventive contre le charbon du sérum des animaux réfractaires. (*Riv. di sc. med. Modena*, 1891, p. 437.)

SERAFINI et ENRIQUEZ : Sur l'action du sang des ani-

maux réfractaires injectés aux animaux sensibles au charbon. (*Ann. de l'Inst. d'Hygiène expér. de Rome*, t. I, n. s. fasc. 2, 1891.)

METCHNIKOFF et ROUX : Influence du sang de grenouille sur la résistance des souris contre le charbon. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, t. V.)

ROUDENKO : Influence du sang de grenouille sur la résistance des souris contre le charbon. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, tome V.)

GABRITSCHEWSKI : Ein Beitrag zur Frage der Immunität und der Heilung von Infectionskrankheiten. (*Centr. f. Bakt.*, 1891, n° 9, p. 481.)

PANE : Action du sérum sanguin du lapin, du chien et du pigeon sur le bacille du charbon. (*Rivista clinica e terapeutica*, 1891, n° 9, p. 481.)

JEMMA : Azione battericida del sangue di Coniglio. (*Riv. clin. et terap.*, n° 9, p. 483.)

SZEKELY et SZANA : Experimentelle Untersuchungen über die veränderungen der sogenannter microbiciden Kraft des Blutes während und nach der Infection des Organismus. (*Centr. f. Bakt. und Parasit.*, 1892, t. XII, p. 61-74.)

LAZARUS et WEYL : Theorie der Immunität gegen Milzbrand. (*Berl. klin. Woch.*, 1892. n° 45.)

Marchoux : Sérum anticharbonneux. (*Ann. de l'Inst. Past.,* nov. 1895, p. 785.)

Sclaw : Sérothérapie de la pustule maligne. (Congrès de Rome, 1895. An. in *Semaine méd.*, 30 octobre 1895, p. 466.)

Pane et Trapani : Sur la sérothérapie dans l'infection charbonneuse chez le lapin (*Riv. clin. e terap.*, mars 1896.)

MORVE

Chénot et Picq : Action bactéricide du sang des bovidés sur le virus morveux et action curative de son sérum sur la morve expérimentale du cobaye. (*Soc. de Biol.*, 19 mars 1892, p. 91.)

RAGE

Tizzoni et Schwartz : Vaccination contre la rage par le sérum. (*Riforma medica,* 23 août 1891. — *Ann. de Microgr.*, 20 janvier 1892.)

Babès et Cherchez : Sur l'atténuation du virus rabique. (*Ann. de l'Inst. Past.*, oct. 1891.)

BABÈS : Vaccination antirabique suivie de succès à l'aide du sérum d'animaux immunisés. (*Deuts. med. Woch.*, 13 oct. 1892.)

TIZZONI et CENTANNI : Guérison de la rage déclarée par les injections de sérum d'animaux vaccinés. (*Deuts. med. Woch.*, 1892, n° 34, p. 707. — *Riforma medica*, 10 août 1892, p. 374. — *Berl. klin. Woch.*, 1894, p. 189.).

BORDONNI UFREZZI : A propos d'un cas de guérison de la rage chez l'homme. (*Riforma medica*, 17 mai 1892.)

POPPI : Traitement de la rage par le sérum des animaux immunisés. (*Riforma medica*, 6 juin 1892, p. 626.)

ZAGARI : Sur la question de la rage développée. (*Riforma medica,* 22 sept. 1892.)

EVANGELISTA : Sur la manière dont le sérum du sang se comporte vis-à-vis du virus rabique. Contribution à l'étude du pouvoir microbicide du sang dans l'organisme sain. (*Riforma medica,* 23 sept. 1891.)

BABÈS et TALASESCU : Etudes sur la rage. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894, 25 juin, p. 446.)

CHOLÉRA

Gamaleia et Ketscher : Immunité contre le choléra conférée par le lait des chèvres vaccinées. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 29 août 1892, p. 832.)

Klemperer (G.) : Vaccination du cobaye contre le choléra par le sérum des lapins immunisés. (*Berl. klin. Woch.*, 1892, n° 32, p. 189. — An. in *Gaz. heb.*, 20 août 1892, p. 399.)

Klemperer (G.) : Recherches sur l'inoculation préventive contre le choléra asiatique chez l'homme. (*Berl. klin. Woch.*, 1892, n° 39, p. 967. — An. in *Gaz. méd. de Paris*, 1er octobre 1892, et *Rev. des sc. méd.*, 1893, t. XLII, p. 84.)

Lazarus : Action vaccinale du sérum des convalescents du choléra. (*Soc. de méd. interne de Berlin*, 12 décembre 1892. — *Berlin klin. Woch.*, 1892, pp. 1071 et 1110.)

Pawlowski et Buchstab : Blutserumtherapie gegen Cholera Infection. (*Deuts. med. Woch.*, nos 22, 27 et 39, 1893, pp. 516 et 640. — An. in *Bull. méd.*, mai 1893.)

Hammerl : Thierinfectionsversuche mit Cholerakul-

turen. (*Hyg. Rundschau*, III, n° 13, p. 573, 1er juillet 1893.)

Frankel et Sobernheim : Propriétés du sérum des animaux vaccinés contre le choléra. (*Hyg. Rundschau*, 1894, nos 3 et 4.)

Issaef : Etudes sur le sérum préventif contre le choléra. (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1894, t. LXVI, p. 283. *Deut. med. Woch.*, 1894, n° 13.)

Metchnikoff : Recherches sur le choléra, 4 mémoires. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 403 et 562 ; 1894, p. 257 et 529.)

Pfeiffer et Issaef : Sur l'immunité cholérique par le sérum. (*Zeit. f. Hyg.*, 1894, t. XVII, p. 370.)

Pfeiffer et Wassermann : Immunité contre la péritonite cholérique. (*Zeit. f. Hyg.*, 1893, t. XIV, p. 60.)

Wesbrook : Les toxines du choléra. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894, p. 318.)

Issaef et Ivanoff : Immunisirung der meerschweinchen gegen den Vibrio Ivanoff. (*Zeit. f. Hyg.*, 1894, t. XVI, p. 117-129.)

Fedoroff : Blutserumtherapie der Cholera asiatica. (*Zeit. f. Hyg.*, 1894, t. XV, p. 423-433.)

Schweinitz : The production of immunity in Guinea-

pigs by the use of bloodserum from immunised animals. (*Med. News;* sept. 1892, n° 24, p. 348.)

KETSCHER : De l'immunité contre le choléra conférée par le lait des chèvres vaccinées. (*Arch. de méd. expér.*, nov. 1893, p. 757.)

PFEIFFER : Recherches sur l'existence de l'immunité cholérique et les processus bactéricides. (*Zeit. f. Hyg.*, XVIII. An. in *Semaine médicale*, 5 décembre 1894, p. 556.)

PFEIFFER et ISSAEF : Uber die specificität der Cholera-immunisirung. (*Deut. med. Woch.*, n° 13, 1894.)

KLEMPERER (G.) : Zur Kenntniss der natürlichen Immunität gegen Cholera asiatica. (*Deut. med. Woch.*, n° 20, p. 436, 1894.)

WASSERMANN : Untersuchungen uber Immunität gegen Cholera asiatica. (*Zeit. f. Hyg.*, p. 976, 1893.

FRŒNKEL et SOBERNHEIM : Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. (*Hyg. Rundschau*, n° 3, p. 97 ; n° 4, p. 145, 1er et 15 février 1894.)

METCHNIKOFF : Recherches sur le choléra et les vibrions, 4e mémoire sur l'immunité et la récepti-

vité vis-à-vis du choléra intestinal. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1894.)

RANSON : Toxine et antitoxine cholériques. (*Deut. med. Woch.*, 18 juillet 1895.)

KOLLE : Immunisation des hommes contre le choléra. (*Centr. f. Bakt.*, XIX, nos 4 et 5, p. 97, 1896.)

SOBERNHEIM : Untersuchungen über die specifische Bedeutung der Cholera-Immunität. (*Zeit. f. Hyg.*, XX, et *Hyg. Rundschau*, V, p. 1138; 1896.)

PFEIFFER et PROSKAUER : Contribution à l'étude de la substance spécifique contenue dans le sérum des animaux immunisés contre le choléra. (*Centr. f. Bakt.*, XIX, nos 6 et 7, p. 191 ; 1896.)

KOLLE : Recherches expérimentales sur l'immunisation préventive de l'homme vis-à-vis du choléra asiatique. (*Deut. med. Woch.*, 1er janvier 1897.)

ROUGET DES PORCS

METCHNIKOFF : Rôle des phagocytes dans la résistance contre le Hog-Cholera des lapins traités avec du sérum préventif. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 mai

1892, p. 189, et *Congrès de méd. int. de Berlin*, in *Semaine médicale*, 27 avril 1892.)

EMMERICH et MASTBAUM : Die Ursache der Immunität; die Heilung von Infectionskrankheiten, speciell der Rothlaufs der Schweine und ein neue Schützimpfungsverfahren gegen diese Krankheit. (*Arch. f. Hyg.*, avril 1891, t. XII, n° 275.)

PETERMANN : Sur la substance bactéricide du sang décrite par Ogata. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, n° 8, 1892.)

LORENZ : Schützimpfungsversuche gegen Schweinrothlauf. (*Thierartz. Woch.*, 1894, t. II, pp. 9-12.)

PNEUMONIE

KLEMPERER, (F. et G.) : Traitement de la pneumonie par le sérum curatif. *Berl. klin. Woch.*, 24 et 31 août 1891.)

FOA et CARBONE : Etudes sur l'infection peumonique. (*Gaz. med. di Torino*, 1891, fasc. 1, p. 1.)

FOA et SCABIA : Sulla immunita e sulla terapia della pneumonia. (*Gaz. med. di Torino*, n°s 12, 13, 14 et 15, 1892.)

Jansson (Ch.) : Quelques cas de pneumonie aiguë traités avec le sérum d'animaux immunisés. (*Hygiea, Stockholm*, LIV, 1892, pp. 368-377. An. in *Rev. intern. de Bibliographie médicale*, 10 juillet 1892, p. 233.)

Mosny : Vaccination contre l'infection pneumonique à l'aide d'une substance extraite du sang des viscères et des tissus de lapins injectés et propriétés du sérum des lapins vaccinés. (*Arch. de méd. expér.*, 1er mars 1892, t. IV, p. 195, et 1893, t. V, p. 259.)

Arkharow : Guérison de l'infection pneumonique chez les lapins au moyen du sérum des lapins vaccinés. (*Arch. de méd. expér.*, 1er juillet 1892, p. 498.)

Emmerich et Fawitsky : Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen Croupœse Pneumonie. (*Münch. med. Woch.*, 1891, n° 32.

Klemperer (G.) : Douze pneumonies traitées par les injections de sérum. (*Berl. klin. Woch.*, 9 mai 1892, p. 470.)

Klemperer (F.) : Bezichungen zwischen Immunität und Heilung. (*Berl. klin. Woch.*, n° 13, p. 293, 28 mars 1892.)

PANSINI : Action du sérum sur les microrganismes et spécialement sur le pneumocoque. (An. in *Rev. des Sc. méd.*, 1893, t. XLII, p. 77.)

FOA : Sur l'infection par le diplococcus lanceolatus. (*Arch. ital. de Biol.*, t. XX, fasc. 1, p. 14.)

ROVIGHI : Sull' azione microbicida del sangue in diverse condizione dell' organismo. (*Ann. dell' Istituto d'Igien sperim. d. Univers. di Roma*, II, 1890) (cité in *Rev. de sc. méd.*, 1892, t. XXXIX, p. 485.)

AUDÉOUD : La sérothérapie dans la pneumonie. (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, 1893, n° 2, p. 130.)

LARA, BOZZOLO et FOA : Discussion sur la sérothérapie dans la pneumonie, d'après les comptes-rendus de l'Académie de médecine de Turin. (In *Méd. mod.*, 25 janvier 1893, p. 184.)

BONOME : Diplococco della pneumonia e batterio della septicemia emorragica de conigli. Nota sull' immunizatione e sull' importansa terapeutica delle transfusioni di sangue e di siero degli animali immunizatti. (*Centr. f. Bakt.*, 13 mars 1893, p. 345.)

ISSAEF : Contribution à l'étude de l'immunité acquise

contre le pneumocoque. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, nº 3, mars 1893, p. 260-279.)

Mosny : La vaccination et la guérison de l'infection pneumonique expérimentale et de la pneumonie franche de l'homme. (*Arch. de méd. expér.*, mars 1893, p. 259.)

Emmerich : Infection, Immunisirung und Heilung bei croupœser Pneumonie. (*Zeit. f. Hyg.*, 1894, t. XVI, p. 167-184.)

Righi et Vincenzi : Sur un cas de méningite épidémique traité avec succès par la sérothérapie. *An.* in *Semaine médicale*, CCXI, 10 oct. 1895.)

Weisbecker : Sérothérapie de la pneumonie de la rougeole. (*Semaine méd.*, 17 juin 1896, CXXII.)

de Renzi : La sérothérapie dans la pneumonie. (*Riviste clinica e terap.*, nº 10, p. 505, 1896.)

Pane : Sérothérapie contre l'infection pneumonique. (*Riforma medica*, 5 avril 1897. — *Soc. ital. de méd. Naples*, 20-24 octobre 1897. — *Semaine méd.*, 30 oct. 1897, p. 405. — *Centr. f. Bakt.*, XXI, p. 664, 1897.)

Mennes : Das antipneumokoken-serum und der mechanismus der immunität des Kaninchens gegen

den Pneumococcus. (*Zeit. f. Hyg.*, 1897, vol. XXV, p. 413.)

Bunzl-Federn : Immunisation et guérison de la pneumonie. (*Arch. f. Hyg.*, t. XX, p. 152.)

Washbourn : Sérum antipneumococcique. (*Brit. med. Journ.*, 27 février 1897.)

Funck : La sérothérapie du pneumocoque. (*Journ. méd. Bruxelles*, 4 février 1897.)

Pane : Le sérum antipneumonique au Congrès de Turin (1898) (in *Médecine moderne*, 26 novembre 1898, p. 662.)

Bessone : Le traitement de la pneumonie croupale avec le sérum antidiphtérique (*Gaz. med. di Torino*, n° 47, 1898).

Cantieri : Sérothérapie de la pneumonie lobaire (*La Clinira med. ital.*, novembre 1898 p. 689.)

STREPTOCOCCIE

Roger : Modification du sérum chez les animaux prédisposés à l'infection streptococcique. (*Soc. de Biol.*, 30 juillet 1892 et *Rev. de méd.*, décembre 1892.)

Mironoff : L'immunisation des lapins contre le streptocoque et traitement de la septicémie streptococcique par le sérum du sang des animaux immunisés. (*Soc. de Biol.*, 15 avril 1893, pp. 401-403. — *Arch. de méd. expér.*, 1893, t. V, pp. 441-468.)

Charrin et Roger : Sérum antistreptococcique. (*Soc. de Biol.*, 23 février 1895.)

Marmorek : Sérum antistreptococcique. (*Soc. de Biol.*, 23 février 1895.)

Marmorek : Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 25 juillet 1895.)

Charrin et Roger : Application de la sérumthérapie au traitement de quelques affections streptococciques. (*Soc. de Biol.*, 30 mars 1895.)

Marmorek : Le sérum antistreptococcique. (*Ibid.*, 23 janvier et 30 mars 1895.)

Behring : Untersuchungensergebnisse betreffend den Streptococcus longus. (*Centr. f. Bakt.*, XII, 6, p. 192.)

Bonnet : La sérothérapie dans les infections streptococciques. (*Gaz. hebd.*, 18 mai 1895.)

Thérèse : Sérum antistreptococcique. (*Union mé-

dicale, 11 mai 1895. *Revue de Chirurgie*, mai 1895.)

MARMOREK : Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, n° 7, p. 593, juillet 1895.)

GROMAKOWSKY : Immunisation des lapins contre le streptocoque de l'érysipèle et traitement des affections érysipélateuses par le sérum de sang d'animal vacciné. (*Annales de l'Inst. Pasteur*, n° 7, p. 621, juillet 1895.)

JOSUÉ et HERMARY : Un cas de septicémie puerpérale traité par le sérum antistreptococcique. (*Soc. de Biol.*, 4 mai 1895.)

JACQUOT : Même sujet. (*Ibid.*, 11 mai 1895.)

DENYS et LECLEF : Du sérum antistreptococcique. (*Bull. acad. méd. Belg.*, IX, II, 1895.)

PARASCANDOLO : Expériences de sérothérapie contre les affections pyogènes de l'érysipèle. (*Sperimentale*, XLIX, 1895.)

HEATHERLEY : Phlegmon traité par le sérum de Marmorek. (*Brit. med. Journ.*, 7 décembre 1895.)

STELLE : Erysipèle des nouveau-nés traité par le sérum antistreptococcique. (*Ibid.*)

CHANTEMESSE : Application de la sérothérapie au trai-

tement de l'érysipèle. (*Bull. méd.*, 1er janvier 1896.)

Bolognesi : Etude comparative sur les traitements de l'érysipèle. (*Soc. de thérap.*, 12 février 1896).

Bokenham : A note on streptococci and streptococcus antitoxin. (*Brit. med. Journ.*, 14 sept. 1895, p. 655.)

Debayseux : Un cas d'infection purulente traité par le sérum antistreptococcique. (*Ann. soc. belg. de chir.*, 15 décembre 1895.)

Marmorek : Traitement de la scarlatine par le sérum antistreptococcique. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, X, n° 1, p. 47, 1896.)

Bonome et Viola : De la production de l'antitoxine streptococcique par l'électricité. (*Centr. f. Bakt.*, XIX, p. 849, 1896.)

Petruschky : Etude sur le sérum antistreptococcique. (*Centr. f. Bakt.*, XX, 173, 1896.)

Denys et Marchand : Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection de sérum antistreptococcique de cheval et d'un nouveau mode d'application de ce sérum. (*Bull. Acad. de méd. Belg.*, n° 3, 1896.)

Denys et Leclef : Sur le mécanisme de l'immunité

chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. (*La cellule*, XI, p. 177, 1896.)

Belfanti et Carbone : Sérothérapie antistreptococcique. (*Semaine méd.*, 3 octobre 1896.)

Cook : Deux cas d'empoisonnement du sang ; emploi du sérum antistreptococcique. (*Brit. med. Journ.* 31 oct. 1896,)

Van der Velde : Contribution à l'immunisation des lapins contre le staphylocoque et le streptocoque pyogènes. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, octobre 1896.)

Sieber-Choumowa : Les sérums thérapeutiques anticocciques. (*Arch. d. sc. biol. de St-Péters.*, IV, p. 415, 1896.)

Merieux et Memann : Sérum antistreptococcique. (*Berlin. klin. Woch.*, 7 décembre 1896.)

Mérieux : Le sérum antistreptococcique. (*Loire méd.*, 15 nov. 1896.)

Bordet : Etude du sérum antistreptococcique. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, XII, p. 177, mars 1897.)

Ricaud : Le sérum antistreptococcique. (*Journ. méd. de Bordeaux*, 3 janvier 1897.)

Méry et Lorrain : Streptocoque et sérum de Marmorek. (*Soc. de Biol.*, 20 février 1897.)

Méry et Lorrain : De l'action du sérum de Marmo-

rek sur le streptocoque des scarlatineux. (*Soc. de Biol.*, 13 février 1897.)

Booke : Empoisonnement du sang traité par le sérum antistreptococcique. (*Brit. med. Journ.*, 27 février 1897.)

Boucheron : Sérothérapie dans certains rhumatismes à streptocoques et dans certaines iritis rhumatismales. (*Soc. de Biol.*, 3 avril 1897.)

Fox : Endocardite ulcéreuse traitée par le sérum antistreptococcique. (*Lancet*, 20 février 1897.)

Crossing et Weber : Septicémies aiguës traitées par le sérum antistreptococcique. (*Brit. med. Journ.*, 23 janvier 1897.)

Cheyne : Injection de sérum antistreptococcique comme prophylaxie dans les opérations où la septicémie est à craindre. (*Pract.*, avril 1897.)

Carrière : Erysipèle ; injection de sérum antistreptococcique. (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 21 février 1897.)

Rigot : Septicémie post-typhique guérie par le sérum antistreptococcique. (*Loire méd.*, 15 février 1897.)

Neufeld : Treten im menschlichen Blute nach überstandener Streptococcenkrankheit Antikœr-

per auf. (*Deut. med. Boch.*, n° 162, 11 mars 1897.)

Petruschky : Uber antistreptokoken-serum. (*Zeit. f. Hyg.*, XXII, et *Hyg. Runds.*, VI, n° 24, p. 1222, 15 décembre 1896.)

Courmont : Le sérum de Marmorek n'immunise pas le lapin contre le streptocoque de l'érysipèle. (*Lyon méd.*, 28 avril 1897.)

Saloview : Observation clinique d'un cheval immunisé en vue de la récolte du sérum antistreptococcique. (*Wratch.*, 19 juin 1897.)

Van der Velde : De la nécessité d'un sérum antistreptococcique polyvalent pour combattre les streptococcies chez le lapin. (*Arch. de méd. expér.*, IX, p. 835, 1897.)

Weir : Emploi du sérum de Marmorek. (*New York. med. Journal*, 12 juin 1897.)

Bokenham : Sérothérapie de l'empoisonnement du sang, emploi du sérum antistreptococcique. (*Brit. med. Journ.*, 22 mai 1897.)

Lilienthal : Sérothérapie dans les maladies infectieuses aiguës chirurgicales. (*Med. News*, 17 juillet 1897.)

Boucheron : Sérothérapie des rhumatismes à streptocoques. (*Soc. de Biol.*, 23 octobre 1897.)

Parascandolo : La sérothérapie dans les infections pyogènes et l'érysipèle. (*Wiener med. Woch.*, 23 septembre 1897.)

Butlin : Pyoémie traitée par le sérum streptococcique. (*Lancet*, 16 octobre 1897.)

Denys : Résultats de la sérothérapie antistreptococcique. (*Méd. mod.*, 8 septembre 1897.)

Courmont : Sur le sérum de Marmorek et la pluralité des streptocoques. (*Lyon méd.*, 5 septembre 1897.)

Le Roy des Barres et Weinberg : A propos de l'immunisation contre le streptocoque par le sérum de Marmorek. (*Société de Biologie*, 31 décembre 1898.)

Debersaques : De la sérothérapie dans les infections streptococciques. (*Ann. Soc. belge chirurg.*, 15 juillet 1898.)

Hubert : Traitement des infections puerpérales par le sérum antistreptococcique. (*Académie de médecine de Belgique*, 26 février 1898.)

Carrieu et Pelon : Grippe avec fièvre à type septicémique; traitement par le sérum antistrepto-

coccique. (*4e Congrès français de médecine interne*, séance du 12 avril 1898. — *Semaine médicale*, 20 avril 1898, p. 171.)

FIÈVRE TYPHOIDE

Sanarelli : Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. Sérothérapie. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, nov. 1892, p. 721.)

Chantemesse et Widal : Etude expérimentale sur l'immunisation, l'exaltation et la thérapeutique de l'infection typhique. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, nov. 1892, p. 785.)

Bertin : Injections de sérum de mouton dans la fièvre typhoïde. (*Rev. gén. de clin. et thérap.*, 1892, n° 15.)

Le Ray et Priot : Traitement de la fièvre typhoïde et de la gastro-entérite par les injections de sérum de mouton. (*Echo. méd. de Toulouse*, déc. 1892.)

Bruschettini : Sulla immunita contro il tifo. (*Riforma medica*, 9 août 1892, p. 368.)

Stern : Uber Immunität gegen Abdominaltyphus. (*Deut. med. Woch.*, 1892, 37, p. 287.)

HAMMERSHLAG : Ein Beitrag zur Serumtherapie. (*Deut. med. Woch.*, 27 juillet 1893, p. 710.)

CHANTEMESSE et WIDAL : Essai de sérothérapie contre l'infection typhique. (*Rev. intern. de thérap. et pharmac.*, 1893.)

SANARELLI : Etude sur la fièvre typhoïde expérimentale. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 2ᵉ mémoire, 1894, p. 193, et 3ᵉ mémoire, 1894, p. 353.)

BARGELLINI : Contribution à l'étude de l'immunité vaccinale. (*Revista d'Igiene et sanita publicca,* mai 1894.)

PFEIFFER : Uber die specifische Immunitätreaction... (L'immunisation spéciale aux bacilles typhiques). (*Deut. med. Woch.*, n° 48, p. 898, 1894.)

KLEMPERER et LÉVY : Uber Typhusheilserum. (*Berl. klin. Woch.*, n° 28, p. 601, 15 juillet 1895.)

PEIPER : Action antitoxique immunisatrice et curative du sérum de mouton contre les toxines du bacille typhique. (*XIIIᵉ Congrès allemand de médecine interne*, Munich, 2-5 avril 1895. — An. in *Méd. mod.*, 13 avril 1895.)

KLEMPERER : Traitement sérothérapique de la fièvre typhoïde. (*Semaine médicale*, 17 juillet 1895, CXLII.)

Beumer et Peiper : Action immunisante et curative du sérum antitoxique de mouton contre le poison typhique. (*Zeit. f. klin. Med.*, vol. XXVIII, fasc. 3 et 4, 1895.)

Chantemesse : Sérothérapie de la dothiénenterie. (*Soc. de Biol.*, 22 février 1896.)

Demel et Orlandi : Sérothérapie dans la fièvre typhoïde à l'aide du sérum d'animaux immunisés contre le Bactérium coli. (*Congrès de méd. de Rome*, 29 mars 1894.)

Bokenham : Recherches expérimentales sur la sérothérapie de la fièvre typhoïde. (*Soc. de Path. de Londres*, 3 janvier 1898. — An. in *Semaine médicale*, 12 janvier, p. 14.)

Lœffler et Abel : Sur les caractères spécifiques du pouvoir curatif des sérums des animaux immunisés contre le bacille typhique ou le coli-bacille. (*Centr. f. Bakt.*, XIX, 2-3, p. 51, 1895.)

Rodet : Sur les propriétés du sérum de mouton immunisé contre le bacille d'Eberth et le coli-bacille (*Soc de Biol.*, 25 juillet 1896. — *Lyon Méd.*, 20 septembre 1896.)

Funck : La sérothérapie de la fièvre typhoïde. (*Brux.*, 1896).

STEELE : A case of typhoïd-fever treated with anti-typhoïd-serum. (*Brit. med. Journ.*, p. 970, 1897.)

POPE : Four cases of enteric fever treated with antitoxin-serum. (*Brit. med. Journ.*, p. 259, 30 janvier 1897.)

CHANTEMESSE : Toxine typhoïde soluble et sérum antitoxique de la fièvre typhoïde. (Congrès d'hygiène de Madrid, in *Bulletin médical*, avril 1898.)

JEZ : Ueber die antitoxische und therapeutische Wirkung der menschlichen Blutes nach überstandenem Adominaltyphus (*Wiener med. Woch.*, 7 mai 1897.)

CHANTEMESSE : Toxine typhoïde soluble et sérum antitoxique de la fièvre typhoïde. (*9e Congrès international d'hygiène et de démographie, Madrid*, 1898.)

ÉCLAMPSIE. — PSYCHOSES

CHAMBRELENT : Propriétés toxiques du sérum des éclamptiques. (*Bull. méd.*, 21 sept. 1892.)

TARNIER et CHAMBRELENT : Toxicité du sérum sanguin chez les éclamptiques. (*Ann. de gynécol.*, 1892.)

D'Abundo : Action toxique et bactéricide du sérum de sang des aliénés. (*Riv. sperim. di frenatria*, t. XVII, fasc. 4, 1892.)

Mairet et Vires : Sur l'action des sérums dans les traitements des maladies mentales et nerveuses. (*Bull. méd.*, 15 août 1896.)

MALADIE PYOCYANIQUE

Charrin et Roger : Action bactéricide du sérum chez l'animal vivant après vaccination (infection pyocyanique). (*Soc. de Biol.*, 2 juillet 1892, p. 620.)

Mayer : Essai de classification des sérums. Étude expérimentale de leur action sur l'infection pyocyanique. (*Thèses de Paris*, 1896.)

GRIPPE

Bruschettini : Immunita sperimentale nell'influenza (*Rev. des sc. méd.*, 1894, t. XLIII, p. 462.) (*Arch. per le sc. med.*, vol. XVI, n° 19. *Riforma medica*, 17 juillet 1893, p. 145.)

DELMS et KOLLE : Essais d'immunisation contre l'influenza. (*Zeit. f. Hyg.*, avril 1897.)

CALMETTE : Le bacille de l'influenza. (*Bull. méd.*, 12 janvier 1898.)

VIBRION AVICIDE

BRUHL : Contribution à l'étude du vibrion avicide. (*Arch. de méd. expérim. et d'anat. path.*, janvier 1893.)

MESNIL : Sur le mécanisme de l'immunité contre la septicémie vibrionienne. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, n° 7, juillet 1896.)

CHARBON SYMPTOMATIQUE

DUNSCHMANN : Etude expérimentale sur le charbon symptomatique. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894, 25 juin, p. 403.)

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

LEGRAIN : Essai de sérothérapie du typhus exanthé-

matique. (*Soc. de Biol.*, 19 janvier 1895. — *Acad. de méd.*, 29 oct. 1895.)

Weisbecker : Sérothérapie du typhus, de la scarlatine, de la pneumonie. (*Zeit. f. klin. Med.*, XXXII, p. 188, 1897.)

ENVENIMATION (SERPENTS)

Phisalix et Bertrand : Immunisation par le sérum contre le venin des serpents. (*Acad. des sciences de Paris*, 5 février, 23 avril et 7 mai 1894 ; *Société de Biologie*, 10 février 1894.)

Calmette : Propriétés antitoxiques du sérum contre le venin des serpents. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 10 février et 3 mars 1894.)

Ewing : Action du venin de serpent sur le pouvoir bactéricide du sérum sanguin. (*Lancet*, 19 mai 1894.)

Phisalix et Bertrand : Sur l'emploi du sang de vipère et de couleuvre comme substance antivenimeuse. (*Acad. des sciences de Paris*, 18 novembre 1895.)

Phisalix : Venins et animaux venimeux. Leçons faites au Muséum d'histoire naturelle. (*Rev. scient.*, 24 juillet, 14 août et 4 sept. 1897.

Calmette : Le venin des serpents ; physiologie de l'envenimation ; traitement des morsures venimeuses par le sérum des animaux vaccinés. (Une brochure ; Paris, *Soc. d'éditions scientifiques*, 1896.)

Chatenay : Les réactions leucocytaires vis-à-vis des toxines végétales et animales. (*Thèses de Paris*, 1894.)

Calmette, Hankin et Lépinay : Sur le sérum antivenimeux. (*Acad. des sciences de Paris*, séance du 27 janvier 1896.)

Fraser (Th.) : On the rendering of animals immune against the venom of the cobra and other serpents. (*Brit. med. Journ.*, p. 1309, 15 juin 1895.)

Phisalix et Bertrand : Sur l'existence à l'état normal de substances antivenimeuses dans le sang de quelques mammifères sensibles au venin de vipère. (*Soc. de Biol.*, 18 avril 1896.)

Calmette : Sérothérapie de l'envenimation. (*Janus*, juillet 1896.)

Phisalix : Propriétés immunisantes du sérum d'anguille contre le venin de vipère. (*Acad. des sciences de Paris*, 28 déc. 1896.)

Rennie : Morsure de serpent traitée par le sérum de

Calmette; guérison. (*Brit. med. Journ.*, 21 nov. 1896.)

Calmette : Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 mars 1897, p. 214.)

Mallat : Documents au sujet de la sérothérapie antivenimeuse. (*Bull. méd.*, 30 janvier 1898, p. 103.)

Phisalix : La propriété préventive du sérum antivenimeux résulte d'une réaction de l'organisme. C'est donc, en réalité, une propriété vaccinante. (*Société de Biologie*, 5 mars 1898.)

TUBERCULOSE ASPERGILLAIRE

Rénon : Essai d'immunisation contre la tuberculose aspergillaire. (*Soc. de Biol.*, 20 juillet 1895.)

PESTE

Yersin, Calmette et Borrel : La peste bubonique.

Essais de sérothérapie. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 juillet 1895.)

YERSIN : Sur la peste bubonique (Sérothérapie). (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1897.)

KLEIN : Recherches sur la morphologie et la biologie du bacille de la peste bubonique. (*Centr. f. Bakt.* XXI, p. 897.)

ZABOLOTNY : Expériences d'immunisation des singes contre la peste. (*Arch. russes de Pathol.*, sept. 1897.)

LUSTIG et GALEOTTI : Versuche mit Pestschützimpfungen bei Thieren. (*Deut. med. Woch.*, p. 227, avril 1897.)

Id. : Schützimpfungen gegen Beulenpest. (*Ibid.*, 6 mai 1897.)

YERSIN : Rapport sur la peste aux Indes. (*Arch. de méd. naval. et colon.*, nov. 1897, p. 366.)

VACCINE — VARIOLE

BECLÈRE, CHAMBON et MÉNARD : Essais de sérumthérapie de la variole à l'aide du sérum de génisse vaccinée. (*Soc. méd. des Hôp.*, 10 janvier 1895, in *Bull. méd. des Hôp.*, 41, 12 janvier 1895).

Béclère, Chambon et Ménard : Pouvoir immunisant du sérum de génisse vaccinée. (*Acad. de méd.*, séance du 17 décembre 1895.)

Llewellyn Eliot : Traitement de la variole par le sérum de la vaccine. (*Med. News.*, 29 juin 1895.)

Beumer et Peiper : Zur Vaccine-Immunität. (*Berl. klin. Woch.*, n°s 34 et 41, 1895.)

Friedlœnder : Zur Vaccinimmunität. (*Ibid.*, n° 39 et 43, 1895.)

Kelaïdites : Traitement sérothérapique de la variole, de la scarlatine et la coqueluche. (*Semaine médicale*, 9 mai 1896.)

Llewellyn Eliot : Sérum vaccinal dans le traitement de la variole. (*Medical News*, anal. in *Rev. intern. de méd. et de chir.*, 10 mai 1896, p. 166.)

Béclère : Essais de sérumthérapie de la variole à l'aide de sérum de génisse vaccinée. (*Soc. méd. des Hôp.*, 10 janvier 1896.)

Saint-Yves Ménard : Etude sur le pouvoir immunisant du sérum de génisse vaccinée. (*Journ. de méd. de Paris*, février 1896.)

Béclère, Chambon et Ménard : Etude sur l'immunité vaccinale et le pouvoir immunisant du sérum de génisse vaccinée. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, X, 1896.)

PNEUMO-ENTÉRITE DES PORCS

Silberschmidt : Contribution à l'étude de la swine-plague, du Hog-choléra et de la pneumo-entérite des Porcs. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, février 1895, p. 65.)

CANCER. TUMEURS MALIGNES

(SÉROTHÉRAPIE HOMOGÈNE)

Héricourt et Ch. Richet : Traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie. (*C. R. Acad. des sciences de Paris*, 29 avril 1895.)

Fabre-Domergue : Sérothérapie et cancers. (*Soc. de Biol.*, 18 mai 1895.)

Richet (Ch.) : A propos de la sérothérapie du cancer. (*Ibid.*, 25 mai 1895.)

Fabre-Domergue : A propos de la sérothérapie du cancer. (*Ibid.*, 1er juin 1895.)

Boinet : Sérothérapie anticancéreuse. (*Congr. de méd. de Bordeaux*, 1895.)

Berger : Les nouvelles méthodes de traitement du cancer. (*France méd.*, 15 nov. 1895.)

GIALLOULY : Traitement des tumeurs épithéliales par les injections sous-cutanées. (*Thèses de Paris*, 1895.)

KEFERSTEIN : Sérothérapie dans un cas de cancer de l'estomac. (*Allg. med. Cent. Zeit.*, 12 oct. 1895.)

GIBIER : De la sérothérapie dans le cancer. (*Acad. des Sciences*, 15 juin 1895, et *Bull. méd.*, 26 juin 1895.)

FORGUE : Les nouveaux traitements du cancer. (*Montp. méd.*, 6 juillet 1895.)

FERRÉ : Essai de sérothérapie anticancéreuse. (2e *Congrès français de méd. int.*, août 1895.)

DUBREUILH : Des exanthèmes sérothérapiques. (*Ibid.*)

SALVATI et GAETANO : Sul siero anticanceroso. (*Riforma medica*, 13 et 20 août 1895, pp. 495 et 507.)

BOUREAU : Essais de sérothérapie contre le cancer. (*Société de Biologie*, 27 juillet 1895, et *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 14 sept. 1895, p. 172.)

DELBET (P.) : Sur un nouveau procédé d'hématothérapie. (*Bull. de l'Ac. de Méd.*, anal. in *Sem. méd.*, 3 juillet 1895, XV, 288.)

CADIOT : Sur le traitement des tumeurs malignes par la sérothérapie chez les animaux. (*Bull. de la Soc. de méd. vétér.*, 4 nov. 1895, XIII.)

BROSSARD : Sérothérapie dans le cancer. (*Poitou médical*, octobre 1895, 172.)

Butlin : Clinical lecture on the treatment of cancer by injections. (*Clin. J. London*, 1895-96, VII, 213-219.)

Walton : De la sérumthérapie des tumeurs malignes. (*Flandre méd. Gand*, 1895, II, 2, p. 71-77.)

Chéron : Sérothérapie du cancer. (*Rev. internat. de méd. et de chir.*, 1895, p. 225.)

Bompard : Note sur le traitement du cancer par la sérothérapie. (*Concours méd.*, 1895, XVII, 613-615.)

Ragni : Contributo clinico alla sieroterapia del cancer. (*Boll. di policlin. di Milano*, 1895, VIII, 65-72.)

Med. contemp. Lisbonne : Séroterapia anticancerosa. (1895, XIII, 310, 323, 339.)

Davalos y Acosta : La seroterapia del cancer. (*Anales de l'acad. de sciencias med. de la Havane*, 1895, XXXII, p. 358-367.)

Nacciarone : La tossiterapia e la seroterapia nei tumori maligni. (*Riforma medica*, XII, p. 505, 1895.)

Hisch-Wall : Contribution à l'étude du traitement des tumeurs malignes. (*Rev. des mal. cancér.*, 1895-96, p. 92-97.)

Dandois : Traitement des tumeurs malignes par les injections de sérum. (*Rev. méd. de Louvain*, 1895, 1896, XIV, p. 247-257.)

SEBILEAU (P.) : La guérison du cancer. (*Gazette médicale*, 25 mai 1895.)

LE DENTU : Toxithérapie et sérothérapie des tumeurs malignes. (*Gaz. des Hôp.*, 1896, LXIX, 159-164.)

TAILHEFFER : La sérothérapie du cancer à l'Hôtel-Dieu de Toulouse. (*Arch. de méd. de Toulouse*, II, 1-6, 1896.)

HÉRICOURT et CH. RICHET : De la sérothérapie dans le traitement du cancer. (*Acad. des Sc. de Paris*, 21 octobre 1895.)

BARLOUIN : De la sérothérapie du cancer. (*Indépend. méd.*, 29 janvier 1896.)

SERGI : De la sérothérapie du cancer. (*Morgagni*, janvier 1896.)

BERETTA : De la sérothérapie dans les néoplasmes. (*Thèses de Paris*, 1896.)

ARLOING et COURMONT : Sur le traitement des tumeurs malignes de l'homme par les injections de sérum d'âne normal ou préalablement inoculé avec du suc d'épithéliome. (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 12 mai 1896.)

TROMBETTA : Sulla seroterapia del cancero. (*Il Morgagni*, janvier 1896.)

BRUNNER : Traitement des tumeurs malignes par

le sérum sanguin. (*Méd. mod.*, 6 février 1897.)

Seinatzky : Sérothérapie des tumeurs malignes· (*Méd. mod.*, 8 septembre 1897.)

CANCER. TUMEURS MALIGNES

(SÉROTHÉRAPIE STREPTOCOCCIQUE)

Emmerich et Scholl : Klinische Erfahrung über die Heilung des Krebses. (*Deut. med. Woch.*, n° 17, 1895.)

Coley : Erysipelas-toxins and erysipelas-serum in the treatment of inoperable malignant tumors. (*Med. Record.*, 18 mai 1895.)

Petersen : Einige kritische Bemerkung zur Krebsheilserumtherapie. (*Deut. med. Woch.*, n° 20, p. 314, 1895.)

Bruns : Zur Krebsbehandlung mit Erysipel-Serum. (*Ibid.*, n° 20, p. 313, 1895, anal. in *Sem. méd.* p. 236.)

Emmerich et Scholl : Kritisch Versuche der Hern Prof. Burns über die Wirkung der Krebs-Serum. (*Ibid.*, n° 22, p. 358, 1895.)

Swain : Traitement des tumeurs malignes par les toxines de l'érysipèle et du bacille prodigiosus. (*Brit. med. Journ.*, 7 décembre 1895.)

Campanini : Action thérapeutique des toxines sur les tumeurs malignes. (*Policlinico*, 7, 1895.)

KOPFSTEIN : Action du sérum érysipélateux. (*Wiener klin. Rundschau*, 83, 1895.)

DANUENO : La sieroterapia nella difterite e nei tumori maligni. (*Boll. mal. d'Orrechio,* XIII, 10, 1895.)

DETWILLER : Traitement du cancer et du sarcome par la suralimentation et les toxines de l'érysipèle. (*Thér. Gaz.*, 11 mars 1896.)

EMMERICH et ZIMMERMANN : Ueber einige mit Krebs-serum behandelte Fälle von Krebs und Sarkom. (*Deut. med. Woch.*, n° 43, p. 701, 1895.)

SCHOLL : Mittheilungen über die Darstellung von Krebs-Serum. (*Ibid.*, n° 46, p. 759, 1895.)

REIMBOTH : Injectionen in ein Endotheliom mit Emmerich'schen Krebs-Serum. (*Ibid.*, n° 43, p. 794, 1895.)

ROCH (F.) : Zur Frage der Behandlung der malignen Neoplasmen mittels Erysipeltoxins. (*Deut. med. Woch.*, n° 7, p. 103, 1896.)

HIRSCHFELD : Erysipelas-serum in the treatment of cancer. (*Australasian. med. Gaz.*, 20 mars 1896.)

ZIEMACKI : Résultats du traitement de vingt cas de tumeurs malignes par le sérum antistreptococcique. (*St-Petersb. med. Woch.*, 9 sept. 1897.)

COLI-BACILLOSE

SALVATI et GAETANO : Immunisation contre les lésions chirurgicales dues au coli-bacille et traitement de ces lésions par les toxines et le sérum antitoxique. (*Riforma medica*, 20 et 21 mai 1895.)

DEMEL et ORLANDI : La sérothérapie et le bactérium coli. (*Arch. ital. de Biol.*, XXII, p. 125, 1895.)

LESAGE et ALBARRAN : Sérothérapie coli-bacillaire. (*Rev. de thérap. méd. chir.*, 1896.)

BRUNO, GALLI et VALLERIO : Sérothérapie coli-bacillaire. (*Centr. f. Bakt.*, 16 novembre 1896.)

CHRISTOPHERO : Action spécifique du sérum humain normal sur le coli-bacille. (*Brit. med. Journal*, 8 janvier 1898.)

LÈPRE

CARRASQUILLA : Sérothérapie de la lèpre. (*Sem. méd.*, 8 janvier 1896.)

CARRASQUILLA : Sérothérapie de la lèpre. (*Sem. méd.*, 2 sept. 1896.)

Olaya Laverde : Sérothérapie de la lèpre (*Sem. méd.*, 2 sept 1896, p. 355.)

Gallay : Sérumthérapie dans la lèpre. (*Arch. de méd. nav. et colon.*, octobre 1896, p. 292.)

INFECTION URINAIRE

Albarran et Mosny : Sérothérapie de l'infection urinaire. (*Acad. des Sciences de Paris*, 4 mai 1896.)

MALADIE DE BASEDOW

Gioffredi : Effets favorables du traitement sérothérapique dans un cas de maladie de Basedow. (*Sem. méd.*, 20 mai 1896, p. 611. — *Med. contemporanea*, n° 4, 1896.)

FIÈVRE RÉCURRENTE

Gabritchewsky : Les bases de la sérothérapie de la fièvre récurrente. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, nov. 1896.)

Metchnikoff : Remarques sur le travail précédent. (*Ibid.*)

Lœwenthal : Sérothérapie de la fièvre récurrente. (*Méd. mod.*, 4 sept. 1897.)

Gabritschewsky : Nouvelles recherches sur la pathologie et la sérothérapie des infections spirochétiques. (*Arch. russes de pathologie*, 30 avril 1898.)

INFECTION PAR LE PROTEUS

Nittis : Sérothérapie du *Proteus vulgaris*. (*Soc. de Biol.*, 13 juin 1896.)

CLAVELÉE

Duclert : Sérothérapie de la clavelée. (*Soc. de Biol.*, 21 mars 1896.)

FIÈVRE TYPHOIDE DU CHEVAL

Lignières (J.) : Contribution à l'étude des pasteurelloses ovine, bovine et équine. (*Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire*, 30 décembre 1898.)

ALCOOLISME

Toulouse : Essai de sérothérapie anti-alcoolique. (*Société de Biologie*, 28 mars 1896.)

ROUGEOLE

Weisbecker : Heilserum gegen Masern. (*Zeit. f. klin. Med.*, XXX, p. 312, 1896.)

DIARRHÉE INFANTILE

Reinach (O.) : Zur Therapie der Sommerdiarrhœn. (*Münch. med. Woch.*, 1896. — An. in *Gaz. hebd.*, 28 juin 1896, p. 621.)

RHUMATISME

Weiss (J.) : Action des injections de sérum sur le rhumatisme articulaire (sérum provenant de convalescents de rhumatismes). (*Bull. méd.*, 20 mars 1896.)

OZÈNE

Arslan et Catterina : Sérothérapie de l'ozène. (*Arch. ital. de Otol.* 1896, fasc. 3. — An. in *Gazette médicale*, 31 octobre 1886, p. 519.)

FIÈVRE JAUNE

Sanarelli : L'immunité et la sérothérapie dans la fièvre jaune. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 octobre 1897.)

Havelburg : Experimentelle und anatomische Untersuchungen über das Wesen und die Ursachen des gelben Fiebers. (*Berl. klin. Woch.*, nos 23 et 26, 21 et 28 juin 1897.)

GONOCOCCIE

Christmas (J. de) : Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1897, p. 609.)

Calmette : Quelques considérations sur le gonocoque. (*Bull. méd.*, 22 décembre 1897, p. 1193.)

ENVENIMATION (sang de l'anguille).

HÉRICOURT et CH. RICHET : Action locale du sérum d'anguille. (*Soc. de Biol.*, 23 février 1897.)

HÉRICOURT et CH. RICHET : Sérothérapie *in vitro* dans l'intoxication par le sang d'anguille. (*Soc. de Biol.*, 10 avril 1897.)

MAGLIERI (Carlo) : Sull'azione tossica, immunizzante e battericida del siero di sangue di anguilla. (*Annali d'Igiene sperimentale*, vol. VII, fascicole II, 1897.)

KOSSEL (H.) : Zur Kenntniss der Antitoxin wirkung. (*Berlin. klin. Woch.*, 14 février 1898.)

CAMUS et GLEY : Sur le mécanisme de l'immunisation contre l'action globulicide du sérum d'anguille. (*Académie des Sciences de Paris*, 8 août 1898, et *Semaine médicale*, 1898. p. 51).

PESTE BOVINE

KOCH (R.) : *Klin. Berichte ueber Rinderpest in Afrika*, Berlin, 1898.

SÉROTHÉRAPIES HÉTÉROGÈNES

EMMERICH : La guérison du charbon par le sérum érysipélateux. (*Münch. med. Woch.*, p. 549, 576, 594 et 620, 1894.)

MONTI : Traitement des phlegmasies par le sérum antidiphtérique. (*Semaine médicale*, 6 juillet 1898.)

BOUCHERON : Sérothérapie de l'iritis rhumatismale par le sérum de Marmorek et le sérum ordinaire. (*Bulletin médical*, 25 mai 1898, p. 512.)

TIZZONI : L'immunité contre le tétanos conférée par le vaccin du pneumocoque. (*Gazetta degli Ospedali*, 6 mars 1898.)

FEDERICI : Sérothérapie des scrofuleux. (*Ibid.*)

GÉNÉRALITÉS

BUCHNER, VOIT, SITTMANN et ORTHENBERGER : Untersuchungen über die Bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. (*Arch. f. Hyg.*, 1890.)

BARBIER : Rôle du sang dans la défense de l'organisme. (*Gaz. méd.*, 1891, n°s 2, 4, 5 et 6.)

Gamaleia : Revue générale sur l'immunisation. (*Gaz. hebd.*, 21 nov. 1891.)

Hankin : L'immunité. (*Comm. faite au* 7e *Congrès d'Hygiène de Londres*, 12 août 1891. — *Bull. méd.*, 26 août 1891.)

Cures par injections diverses. (*Brit. med. Journ.*, 28 février 1891 et *Centr. f. Bakt.* 1891, t. IX, p. 336.)

Bouchard : Les prétendues vaccinations par le sang. (*Rev. de méd.*, 1892.)

Charrin : Les défenses naturelles de l'organisme. (*Semaine méd.*, 10 décembre 1892, p. 493).

Metchnikoff : L'immunité contre les maladies infectieuses. (*Semaine méd.* 26 nov. 1892, p. 469.)

Brieger, Kitasato et Wassermann : Ueber Immunität in Giftfestigung. (*Zeit. f. Hyg.*, XII, p. 237, 1892.)

Behring et Nissen : Bacterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. (*Zeit. f. Hyg.*, 1890, t. VIII, p. 412-433.)

Emmerich et Tsuboï : Die Natur des Schutz- und Heilsubstanz des Blutes. (*Wiesbaden, Bergmann*, 1892.)

Behring : Ueber die Prioritäsansprüche des Hern

prof. Emmerich in Fragen der Blutserumtherapie. (*Centr. f. Bakt.*, 1892, t. XII, p. 74-80.)

Brieger et Ehrlich : Transmission de l'immunité par l'intermédiaire du lait. (*Deut. med. Woch.*, 1892, n° 18, p. 392.)

Buchner : Recherches sur les substances protectrices du sérum. (*Congr. de méd. int. de Leipzig*, 1892.— *Semaine médicale*, 27 avril 1892.)

Kionka : Versuche über Bakterientötende Wirkung des Blutes. (*Centr. f. Bakt.*. XII, n° 10, p. 321, 1892.)

Buchner : Ueber die Schutzstoffe des Serums. (*Berl. klin. Woch.*, n° 19, p. 449, 9 mai 1892.)

Bouchard : Les microbes pathogènes. (1 vol. in-12, 1892.)

Bastin : Contribution à l'étude du pouvoir bactéricide du sang. (*La cellule*, 1892, t. VIII, fasc. 2, n° 6, p. 283-417.)

Magnant : Des propriétés microbicides du sérum sanguin et de son emploi en thérapeutique. (*Bull. de thérap.*, 30 déc. 1892.)

Szekely et Szana : Experimentelle Untersuchungen über die Veranderungen... (*Centr. f. Bakt.*, XII, 2-3 et 4-5, p. 61 et 139, 1893).

Denys et Kaisin : Recherches à propos des objections récemment élevées contre le pouvoir bactéricide du sang. (*La cellule*, IX, 1893.)

Bonaduce : Ueber Beziehungen des Blutserums. (*Zeigler's Beiträge. z. path. Anat.*, XII, 3, p. 353, 1893.)

Kruse : Bemerkungen über Infection, Immunität und Heilung. (*Ibid.*, p. 333.)

Renzi : Recherches sur les substances bactéricides du sérum du sang de lapin. (*Riv. clin. e terap.*, 12, p. 707, 1893.)

Jetter : Recherches sur les propriétés bactéricides du sérum sanguin. (*Arb. aus. d. path. Anat. Inst. zur Tubingen ; Hyg. Rundschau*, III, p. 899, 1893.)

Charrin : Les antitoxines et l'immunité. (*Semaine médicale*, n° 12, p. 85 ; 1893.)

Behring : Die Gewinnung der Blutantitoxine. (*Deut. med. Woch.*, n° 48, p. 1253 ; 1893.)

Stern : Recherches sur le sérum sanguin et les bactéries pathogènes. (12e *Congr. de méd. intern.* Wiesbaden, 12 avril 1893. Analyse in *Semaine méd.*, 26 avril 1893, p. 206.)

Sanarelli : Moyens de défense de l'organisme contre

les microbes après vaccination et dans la guérison. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, mars 1893, p. 225.)

ROGER : Rapport lu au 3e Congrès de méd. intern. de Nancy. Des applications des sérums sanguins au traitement des maladies.

PEKELHARING : La substance bactéricide du sang. (*Semaine médicale*, 14 décembre 1893.)

BÜCHNER : Uber den Einfluss der Neutralsalze auf Serumalexine, Enzyme, Toxalbulmine Blutkörperchen im Milzbrandsporen. (*Arch. f. Hyg.*, XVII, et *Hyg. Rundschau*, III, n° 21, p. 970, 1er nov. 1893.)

BÜCHNER : Weitere Untersuchungen über die bacterienfeindlichen und globuliciden Wirkungen des Blutserums. (*Ibid.*, p. 972.)

ROUX : Sur les sérums antitoxiques. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, octobre 1894.)

BÜCHNER : Neuere Forschritte der Immunitätfrage. *Münch. med. Woch.*, nos 24 et 25, pp. 489 et 497 ; 1894.)

BÜCHNER : Uber Immunität und Immunisirung. (*Ibid.*, nos 37 et 38 ; 1894.)

CHANTEMESSE : Rapport sur les travaux du Congrès

d'hygiène internationale de Budapesth. (*Journal officiel*, 2 déc. 1894.)

Denys et Havet : Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du sang de chien. (*La cellule*, t. X, 1er fasc., 1894, p. 7.)

Havet : Du rapport entre le pouvoir bactéricide du sang de chien et sa richesse en leucocytes. (*La cellule*, t. X, 1er fasc., 1894, p. 221.)

Ronime (R.) : La sérothérapie ; son bilan thérapeutique. (*La presse médicale*, 27 janvier 1894.)

Schaeffer : La sérothérapie. (*Arch. gén. de méd.*, août 1895.)

Pouchet : La sérothérapie dans ses rapports avec la pharmacologie. (*Ann. d'Hyg. pub.*, janvier 1895.)

Legendre : Réactions sérothérapiques hyperthermiques. (*Soc. méd. des Hôp.*, 8 mars 1895.)

Ausset : Les sérums antitoxiques. (*Gaz. hebd.*, 18 mai 1895.)

Desgrez : Influence des sérums sur les variations de quelques éléments urinaires. (*Thèses de Paris*, 1895.)

Meyer : Influence des injections de sérum sur l'infection. (*Soc. de Biol.*, 29 juin 1895.)

Calmette : Contribution à l'étude des venins, des

toxines et des sérums antitoxiques. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894 ; *Arch. de méd. navale*, p. 425, juin 1895.)

Bardet : Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, p. 462, juin 1895.)

Achalmé : La sérothérapie. (In-16, 240 p., Rueff, Paris, 1895.)

Arloing : Un mot sur l'origine de la sérothérapie. (*Lyon méd.*, 10 mars 1895.)

Brieger : Sérothérapie et antitoxines. (Chicago.)

Fisch : Des méthodes de traitement par l'immunisation et la sérumthérapie. (*Prag. med. Woch.*, 1-4, 1895.)

Gillet : La pratique de la sérothérapie. (Un vol., Paris, 1895.)

Bernheim : Immunisation et sérumthérapie. (Un vol., Paris, 1895.)

Levi : La sérothérapie. (*Riforma medica*, 25 nov. 1895.)

Hewlett : La sérothérapie. (*Practitioner*, déc. 1895.)

Hlava et Houl : Des sérums vaccinaux ; leur action. (*Wien. klin. Rundschau*, 1895.)

Porter : Action physiologique des injections de sérum. (*Ann. med. surg. Bull.*, 1er déc. 1895.)

Wissmann : Modifications pathologiques provoquées par les injections de sérum. (*Ibid.*, 1er déc. 1895.)

Chapin : Quelques observations sur les effets des injections de sérum de cheval. (*Med. Record*, 23 nov. 1895.)

Ricaud : Essai sur la thérapeutique immunisante. (*Thèses de Bordeaux*, 1895.)

Zlotowska : Historique de la sérothérapie ; son application dans la diphtérie, le tétanos et les affections à streptocoques. (*Thèses de Paris*, 1895.)

Bouchard : Les médicaments d'origine animale ; leur action. (*Presse méd. — Congr. de méd.*, Bordeaux, 1895.)

Bertin : Sérothérapie ; de l'immunité naturelle ou provoquée. (*Journ. des Praticiens*, 1895.)

Jemma : Recherches sur l'action bactéricide du sang. (*Arch. ital. de Biol.*, XXIII, p. 282, 1895.)

Castellino : Sulla toxicita del siero die sangue trasudati, exsudati e dell' urina umana. (*Il Morgagni*, pp. 1, 81, 185, 225 et 305, janvier à mai 1895.)

BARDET : Sur le mode d'action des sérums préventifs. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1896.)

ROGER : Le pouvoir atténuant du sérum. (*Presse méd.*, 4 mars 1896.)

HALLER : Sur les éruptions sérothérapiques. (*Wratch*, 4 avril 1896.)

AGELLO : Contribution à la sérothérapie des empoisonnements. (*Riforma med.*, 30 janvier 1896.)

ERNST : Sur la thérapeutique par le sérum sanguin. (*Journ. Am. med. Ass.*, 4 juillet 1896.)

BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD : Etude expérimentale des accidents post-sérothérapiques. (*Congr. fr. de méd.*, *Bull. méd.*, 15 août 1896. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, octobre 1896.)

DURHAM : A special action of the serum of highly immunised animals and its us for diagnostic. (*Roy. med. and chir. Soc.*, 3 janvier 1896.)

MEYER : La classification des sérums. (*Thèses de Paris*, 1896.)

DELGRANGE : Essai d'étude comparée sur les sérums. (*Thèses de Paris*, 1896.)

VAUGHAN : La sérothérapie dans les maladies. (*Journ. Am. med. Ass.*, 29 août 1896.)

JACKSON : Traitement des maladies autres que la

diphtérie par les antitoxines. (*Boston med. Journ.*, 27 août 1896.)

Poix : Les exanthèmes sérothérapiques. (*Journ. des Praticiens*, 27 juin 1896.)

Weiss : Ueber die Wirkungen von Blutserum injectionen in Blut.(*Arch.f.d. ges.Physiol.*, LXV, p.215.)

Leclainche : Epreuve de la toxicité des sérums par l'injection sous-cutanée. (*Soc. de Biol.*, 25 juillet 1896.)

Ruhrah : Sérothérapie et inoculation protectrice. *Med. News*, 14 novembre 1896.)

Withington : La sérothérapie. (*Boston med. Journ.* 31 décembre 1896.)

Dupuy : Sérums thérapeutiques et autres liquides organiques injectables. (In-8° 99 p., Paris, 1896.)

Oziergowski : Préparation des sérums médicamenteux. (*Arch. de sc. biol. de St-Pétersb.*, IV, p. 454, 1896.)

Cavati : Quelques phénomènes consécutifs à la sérothérapie. (*Gaz. d'Osp.*, 25 novembre 1896.)

Achard : Sur le sérum lactescent et l'ascite laiteuse non chyleuse. (*Soc. méd. des Hôp.*, 13 nov. 1896.)

Widal et Sicard : Opalescence et lactescence du sé-

rum de certains albuminuriques. (*Ibid.*, 7 nov. 1896.)

Calmette et Delarde : Sur les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'immunité par les sérums antitoxiques. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, X, p. 675, décembre 1896.)

Whitla : Sur la sérothérapie. (*Dublin med. Journ.*, janvier 1897.)

Charrin et Nittis : Influence du système nerveux sur les effets obtenus par l'injection du sérum d'animaux vaccinés. (*Acad. des Sciences de Paris*, 4 janvier 1897.)

Ungauer : Les accidents des sérothérapies. (*Thèses de Paris*, 1897.)

Weisbecker : Essai de sérothérapie dans quelques maladies infectieuses. (*Sem. méd.*, 24 mars 1897, LIV.)

Dumarest : Recherches expérimentales sur les propriétés toxiques du sérum sanguin à l'état normal et pathologique chez l'homme et dans les différentes espèces animales. (*Thèses de Lyon*, 1897.)

Besson : Technique microbiologique et sérothérapies. (Un vol. in-8°, 1897.)

Béclère, Chambon et Ménard : De l'influence du

chauffage des sérums sur la prophylaxie des accidents post-sérothérapiques. (*Soc. de méd. des Hôp.*, 15 janvier 1897.)

Roger et Josué : Influence des injections sous-cutanées de sérum normal thérapeutique sur la moelle osseuse. (*Soc. de Biol.*, 10 avril 1897.)

Chenu : Quelques considérations sur les sérums lactescents. (*Thèses de Paris*, 1897.)

Allen : Sérumthérapie. (*Journ. Am. med. Ass.*, 29 mai 1897.)

Daut : Statistique des exanthèmes sérothérapiques. (*Jahrb. f. Kind.*, p. 289, 1897.)

Weiss : Action des injections de sérum sanguin dans le sang. (*Arch. f. ges. Physiol.*, LXVIII, p. 348, 1897.)

Lilienthal : Sérothérapie dans les maladies infectieuses aiguës chirurgicales. (*Med. News*, 17 juillet 1897.)

Rodet : Sur la spécificité des propriétés acquises par les humeurs des animaux immunisés et sur la méthode de préparation des sérums thérapeutiques. (*Soc. de Biol.*, 2 octobre 1897.)

Wassermann : Experimentelle Beiträge zur Serumtherapie. (Recherches expérimentales sur la sérothérapie, spécialement au point de vue des actions

batéricides et antitoxiques des différentes espèces de sérum. (*Deuts. med. Woch.*, n° 17, 22 avril 1897.)

Roger : Étude sur l'immunité. (12e *Congrès international de méd. de Moscou. — Presse médicale*, 18 août 1897, p. 93.)

Sawtchenko : Contribution à l'étude de l'immunité. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, p. 865, 25 déc. 1897.)

Brieger : Zur Kenntniss der Antitoxinwirkung (*Berlin. klin. Woch.*, 14 février 1898.)

Landouzy (L.) : *Les Sérothérapies* (in-8° de 530 pages, Paris, 1898).

Spronck : Influence favorable du chauffage du sérum sur les accidents post-sérothérapiques. (9e *Congrès international d'hygiène et de démographie*, tenu à Madrid, avril 1898.)

TABLE DES MATIÈRES

LIVRE PREMIER

LES SÉROTHÉRAPIES



LIVRE DEUXIÈME

BIBLIOGRAPHIE DES PRINCIPAUX TRAVAUX FRANÇAIS ET ÉTRANGERS RELATIFS A LA SÉROTHÉRAPIE DANS (1) :

(1) L'année mise entre parenthèse indique la date de la publication du premier travail sur le sujet.

BAR-LE-DUC. — IMPRIMERIE COMTE-JACQUET. — FACDOUEL. DIR.

